

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 40

Considérations et Recherches

sur

l'Intoxication par l'Amanite Phalloïde

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Décembre 1933

PAR

Franck-Désiré-Éloi THIOLLET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à **VERGT (Dordogne)**, le 1^{er} décembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur.....	<i>Président.</i>
		CREYX, professeur.....	<i>Juges.</i>
		MURATET, professeur.....	
		DELMAS-MARSALET, agrégé....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 40

Considérations et Recherches

sur

l'Intoxication par l'Amanite Phalloïde

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Décembre 1933

PAR

Franck-Désiré-Éloi THIOLLET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à VERGT (Dordogne), le 1^{er} décembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur.....	Président.
		CREYX, professeur.....	Juges.
		MURATET, professeur.....	
		DELMAS-MARSALET, agrégé....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGES, AUCHÉ, SELIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique..	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Physique médicale.....	N.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	N.
id.....	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
id.....	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....			MM. CABANNES (en congé).
Ortopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.
id.....			DELGUEL.
Chimie dentaire.....			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MA MERE

Mais, hélas ! je n'ai plus de soleil
depuis que se sont fermés les yeux qui
réchauffaient mon cœur.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Souvenir d'une vie pure, harmonieuse
et simple de paysans au service de Dieu.

A MON PERE

Qui fit tant de sacrifices pour celle qui
n'est plus et pour moi. Je le remercie
de tout mon cœur.

A MA TANTE

Qui est une seconde mère.

A MON ONCLE

Maître ès gai savoir en Périgord.

A TOUS LES MIENS

A MON AMI LE DOCTEUR A. BERGUES

A MONSIEUR LE DOCTEUR COURBOULES

*Médecin-Colonel,
Médecin-chef de l'Hôpital Robert-Picqué,
Professeur agrégé du Val-de-Grâce,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Puisse ma vie tout entière s'inspirer
de votre modestie, de votre désintéres-
sement et de votre grande bonté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MURATET

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous accueillit si aimablement et
nous donna ses conseils éclairés. Témoi-
gnage de reconnaissance.

A MONSIEUR G. MALVESIN-FABRE

*Officier d'Académie,
Ancien Président de la Société Linnéenne.*

Mycologue bordelais; il fut pour nous
un ami et un aide précieux. Remercie-
ments.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CARLES

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous inspira le sujet de cette thèse. Il nous tient à cœur de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance en retour de l'aimable intérêt qu'il ne cessa de nous témoigner.

Considérations et Recherches

sur

l'Intoxication

par l'Amanite Phalloïde

AVANT-PROPOS

« Les réalités scientifiques les plus solides contiennent toujours, cependant, une part notable d'illusions. Les progrès de la science consistent surtout à la réduire. »
(G. LE BON.)

L'histoire des intoxications fongiques et spécialement des intoxications par l'Amanite phalloïde est vieille comme le monde. Que de deuils cruels, que d'atroces misères, que de lamentations au cours des siècles !!!... « O Soleil, qui parcoures la voûte éternelle du ciel, as-tu jamais vu un accident si funeste ? Une mère, une jeune fille et ses deux frères ont péri le même malheureux jour... » (Euripide.) (D'après Eparchide.) Que d'ardentes controverses, que d'affirmations que d'erreurs !!! Le présent résulte du passé qui l'a précédé, l'avenir est contenu dans le présent, comme le chêne l'est dans le gland. Le temps fait sortir le chêne du gland, mais ne le crée pas. Le vrai s'acquiert peu à peu et les vérités d'aujourd'hui peuvent bien dépendre des erreurs d'hier.

Aussi la Mycotoxicologie, comme toutes les autres sciences, obéit aux lois de l'Evolution universelle.

Vers 1675, 155 espèces de champignons sont reconnues mortelles.

Vers 1900, 97 !

Avec Dufour, le nombre des espèces perfides tombe à 14.

En 1926 dans son *A B C mycologique*, M. le Professeur Seyot, de Nancy, donne en tout 7 espèces mortelles (*A. phall*, *verna*, *virosa*, *citrina*, *mappa*, et deux volvaires : *speciosa* et *gloiocephala*).

Enfin, à la lumière des temps modernes, après de longues et patientes recherches, complétées par de judicieuses observations cliniques, il est admis, en 1933, qu'il n'y a guère que trois espèces mortelles de champignons. Ce sont les trois Amanites :

1° *Amanita Phalloides* (Vaill.);

2° *Amanita Verna* (verna);

3° *Amanita Virosa* (virosa);

Mais il est prudent d'y joindre :

4° *Lepiota Helveola*.

Le nombre des champignons redoutables, vraiment mortels, s'est donc singulièrement réduit en quelques années.

Il n'est d'ailleurs plus question, de nos jours, de Phalline mais de toxines végétales thermostables :

(*Amanita-toxine* = *Hepatoxine* + *neurotoxine*).

La thérapeutique a également évolué : Toxicologie et thérapeutique constituent, pour tout dire, deux questions, non distinctes certainement, de première actualité. Notre étude se limitera à celle de l'Intoxication par le champignon qui tue : *L'Amanita phalloides*.

Une mise au point nous semble nécessaire. Quelques recherches expérimentales, en particulier, sur la prétendue immunité du lapin vis-à-vis des poisons de la phalloïde, s'imposaient afin de détruire cette notion classique que des travaux récent viennent encore confirmer.

Voici de quelle manière nous avons compris le plan de notre travail :

PLAN

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I. — *Considérations botaniques et prophylactiques.*

CHAPITRE II. — *Considérations chimiques et toxicologiques.*

CHAPITRE III. — *Etude clinique du syndrome phalloïdien* (signes, diagnostic, pronostic).

CHAPITRE IV :

I. — *Les diverses thérapeutiques préconisées* (anciennes et modernes).

II. — *Exposé de la nouvelle méthode du Docteur Limousin.*

III. — *Conclusions.*

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE V :

I. — *Recherches expérimentales :*

1° Sur la sensibilité du lapin vis-à-vis de la Phalloïde introduite *per os*.

2° Sur la fixation des toxines phalloïdiques, introduites par voie parentérale, au niveau de la muqueuse gastrique et du système nerveux (cobaye).

II. — *Essais d'inactivation* (Anagotoxie et Phylaxie) *des toxines de la phalloïde cuite, par une émulsion de limaces dans l'eau physiologique.*

III. — *Recherches histo-pathologiques sur les organes de lapins intoxiqués.*

1° par voie parentérale (suc total de phalloïde, cuit à 120° — 20').

2° par voie entérale (A. Phalloïde cuite 120° — 20').

CONCLUSIONS GENERALES

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

CONSIDERATIONS BOTANQUES ET PROPHYLACTIQUES MODERNES

I. — *Botanique.*

L'Amanite phalloïde.

SA PLACE DANS LA SYSTÉMATIQUE. — SES CARACTÈRES BOTANIQUES.

Parmi les empoisonnements fongiques que l'on enregistre chaque automne, ceux qui comportent une issue fatale sont dus en presque totalité à une même espèce : Amanite phalloïde sous l'une de ses formes ou variétés.

Au seuil d'une étude consacrée à la toxicité du champignon mortel et à la thérapeutique des empoisonnements qu'il cause, un examen botanique de cette redoutable espèce et quelques considérations sur la prophylaxie appropriée semblent de quelque utilité.

Nous étudierons donc d'abord la position systématique de ce champignon et nous donnerons sa description, puis nous verrons l'importance pratique que présente la connaissance de ses caractères distinctifs, nous rappellerons la

réhabilitation des espèces faussement réputées toxiques et nous examinerons les causes des confusions entre espèces.

Dans une seconde partie, nous exposerons un plan méthodique de prophylaxie.

Enfin, nous dresserons comme annexes un tableau synoptique des espèces les plus importantes du genre *Amanita* et un classement de ces mêmes espèces d'après leur comestibilité ou leur toxicité.

L'*Amanite phalloïde*, *Amanita phalloides* (Fries) Quélet, est un champignon *Basidiomycète* : son mycélium est cloisonné, ses spores exogènes (exospores) naissent à la pointe des stérigmates qui ornent l'extrémité distale des basides ou cellules fertiles.

D'une manière plus précise, c'est un *Autobasidiomycète* et un *Homobasidié*, car ses basides ne sont point cloisonnées et sont de type normal.

La classification moderne le range dans le grand groupe des *Hemiangiocarpes* ou *Agaricales*, car, dans sa jeunesse, le sporocarpe est entièrement entouré d'un voile général membraneux qui englobe à la fois le pied et le chapeau, encore à l'état d'ébauche, puis se rompt lors de leur croissance, bien avant le développement total de ce réceptacle et la maturation des spores.

L'*Amanite phalloïde* appartient enfin aux groupes plus étroits ainsi caractérisés :

Famille des *Agaricacées* (Konrad et Maublanc, 1925) (1) : Chair formée de filaments allongés donnant notamment au stipe, ou pied, une structure fibreuse. Hymenium fertile tapissant des lamelles minces, étroites, à tranche non arrondie, portées par la face inférieure du chapeau.

Tribu des *Amanitées* (Konrad et Maublanc, 1925) : Voile général persistant en volve, chapeau et stipe séparables, lamelles non décurrentes mélangées de lamellules, ou lamelles incomplètes, partant de la périphérie sans atteindre

(1) Konrad et Maublanc, *Icom Selectæ fungorum*.

le centre, hyménium continu sans paraphyses, revêtant une trame bilatérale, spores blanches sans pore germinatif.

Genre *Amanita* défini par Fries, précisé par Quélet ⁽²⁾ et dégagé des espèces dont Gilbert a fait son genre *Lepidella*, caractérisé par l'épaisseur du voile général adhérent à la cuticule du chapeau, par la forme arrondie de la troncature des lamellules et par la teinte verdâtre des spores vues en masse.

Les caractères du genre *Amanita* ainsi limité sont les suivants : voile général, ou volve, à trame plus ou moins résistante, subsistant soit en bourse, étui, bourrelet ou couronne autour de la partie basale du pied, renflée en bulbe, soit sous forme de plaques ou de verrues sur le chapeau, et séparables de la cuticule; lamelles blanches, sauf chez *Amanita Cæsarea*, où elles sont jaune vif; lamellules tronquées parallèlement au stipe.

Les subdivisions actuelles du genre sont basées sur la consistance de la trame du voile général : *Limbatoë*, *Semilimbatoë*, *Floecosæ* (voir tableau des espèces).

L'espèce *Amatina phalloides*, définie comme le genre lui-même par Fries (1821) et Quélet (1872), appartient à la première section : *Limbatoë*; son voile général, à trame résistante, s'ouvre au sommet au moment de l'éclosion du sporocarpe et persiste en forme de bourse ample autour du pied.

Le caractère à la fois histologique et morphologique de la volve, toujours bien observable, doit être considéré comme de tout premier ordre. On doit en tenir compte avant tout autre soit pour la classification rationnelle des espèces dans le genre (voir le tableau annexé au présent chapitre), soit pour l'identification certaine des exemplaires appartenant à l'espèce.

Parfois, au moment de l'éclosion, un fragment ou un très

(2) Fries, *Systema mycologicum* (1821).

Quélet. Les champignons du Jura et des Vosges (1872).

petit nombre de fragments peuvent être séparés de l'ensemble de la volve et, entraînés par la croissance du sporocarpe, subsister sur la cuticule du chapeau sous forme de rares plaques blanches séparables.

Le stipe, ou pied, est mince, élancé, et présente à sa base un bulbe ou renflement globuleux subsphérique dont la partie supérieure s'atténue, pour se raccorder avec le stipe proprement dit.

Vers le quart supérieur environ, le stipe est généralement orné d'un anneau membraneux rabattu présentant des stries. Ces dernières continuent celles de la partie supérieure du stipe et, par leur intermédiaire, se raccordent avec les lamelles qui garnissent la face inférieure du chapeau.

Cet anneau représente le voile partiel qui, avant l'étalement du chapeau, protège les lames et l'hyménium qui les tapisse. Mais la trame qui le constitue étant d'une consistance assez irrégulière, le déchirement de ce voile partiel peut se faire d'une manière anormale, et non suivant le pourtour du chapeau, conformément à la règle habituelle. Dans ce cas, l'anneau disparaît.

Il doit donc être considéré comme un organe pratiquement inconstant. Sa présence ne peut compter parmi les caractères différentiels utilisables pour l'identification de l'espèce.

Par contre, la blancheur des lamelles ou feuillets rayonnants qui garnissent la face inférieure du chapeau est d'une constance absolue, bien que les auteurs signalent parfois une teinte très légèrement verdâtre.

Les spores, blanches en masse, sont ovoïdes (environ $10 \times 8 \mu$), aplaties dorsalement et apiculées à leur point d'insertion sur le stérigmate. Leur cytoplasme présente des guttules hyalines.

Le chapeau est assez charnu, d'abord en dôme, puis étalé. Sa marge est lisse, exempte de toute striation.

La couleur de la cuticule est extrêmement variable.

On peut constater une liaison entre cette couleur et la nature des arbres sous lesquels le champignon se développe. Par exemple, le plus souvent, le chapeau est vert sous les chênes, bronzé sous les pins, gris sous les châtaigniers, jaune sous les noisetiers (ce dernier aspect, d'ailleurs rare, est représenté comme typique dans les planches coloriées des publications Larousse). Or ces variations de pigmentation sont indépendantes de la nature du sol. On les rencontre à faible distance les unes des autres, pourvu que l'essence du couvert forestier ait changé.

On a proposé une hypothèse explicative tirée des symbioses mycorhiziques qui existent probablement entre le mycelium du champignon et les radicelles des arbres avoisinants. ⁽³⁾ Il ne paraît point téméraire de penser que la pigmentation de la zone cuticulaire est fonction, d'une part, d'un principe chromogène, produit du métabolisme cellulaire dans les hyphes de cette zone et, d'autre part, de la substance tannoïde puisée dans la sève descendante des radicelles du symbiote.

Un caractère constant permettant de discerner *A. phalloïdes* type, même sur de petits fragments du chapeau munis de leur cuticule, est celui des fines vergetures que l'on y remarque. Ce sont de petits traits plus foncés, orientés radialement et qui tranchent sur la teinte générale, plus claire.

Divers mycologues les ont décrites comme des stries fibrilleuses, fibrilles, fibrilles innées, etc.; autant de termes inexacts !... Ainsi qu'il a été établi ⁽⁴⁾, ce sont seulement des variations d'intensité pigmentaire, de simples vergetures faisant partie intégrante de la cuticule sans modification en creux ou en relief du niveau de la surface générale.

Ajoutons cependant qu'il y a des formes de *A. phalloïdes*

(3) G. Malvesin-Fabre, A propos de l'empoisonnement de saint Antoine. Comment faire reconnaître l'Amanite phalloïde, *Actes Soc. Linnéenne*, Bordeaux, t. LXXIX, 1927, P.-V., p. 74.

(4) G. Malvesin-Fabre, A propos de l'empoisonnement fongique de Coutras. Une action nécessaire. *Actes Soc. Linnéenne*, Bordeaux, t. LXXX, 1928 P.-V., p. 118.

qui sont entièrement blanches et, par conséquent, sans trace de vergetures. Parmi ces formes blanches, il convient de placer une variété notable : *A. phalloides* var. *verna* Fries (ex. Bull.) l'Amanite printanière (appellation d'ailleurs malencontreuse, car ce champignon se montre surtout en automne !). Les anciens auteurs en faisaient volontiers une espèce séparée, en se basant sur des caractères différentiels actuellement jugés insuffisants.

Blanche également, *Amanita virosa* (Fries) Quélet, l'Amanite vireuse, se distingue davantage par son chapeau campanulé puis mamelonné au centre, même à l'état d'étalement compact. Le voile partiel, généralement brisé, plus irrégulièrement donne un anneau floconneux déchiré et des fragments suspendus au bord du chapeau (chapeau appendiculé des auteurs).

Cependant, des mycologues, parmi lesquels M. Gilbert, spécialiste du genre, considèrent *A. virosa* comme une sous-espèce de *A. phalloides*. Nous les suivrons dans leur opinion. Donc *A. phalloides*, avec sa variété blanche : *verna*, et sa sous-espèce : *A. virosa*, constitue le « sinistre trio » des Amanites mortelles, renfermant de l'Amanita-toxine.

Nous devons, pour être complet, signaler un caractère histo-chimique qui fait partie des réactions colorées des pseudotissus fongiques. Cette méthode récente est l'objet d'une grande faveur. Les auteurs signalent, en particulier, que *A. phalloides* se colore en violet sous l'action de l'acide sulfurique, tandis que, de son côté, la cuticule de *A. virosa* se colore en jaune par la potasse.

Malheureusement, notre expérience personnelle nous oblige à avouer que la réaction d'*A. phalloides* est loin de se produire immanquablement.

Dans ces conditions, nous pensons que, capricieuse ou délicate, elle ne peut être donnée comme un critère de premier plan. A notre avis, en effet, dans un cas d'une telle gravité pratique, on n'a le droit de s'appuyer sur un caractère positif qu'avec la certitude qu'il est absolument constant. Nous le

regrettons, car une réaction si simple et si commode serait souvent précieuse.

Compte tenu de l'extrême rareté de la sous-espèce *A. virosa*, il y a un réel avantage pratique à faire un bloc de ces proches parentes et à attirer l'attention du public sur le champignon mortel, c'est-à-dire l'Amanite phalloïde *sensu lato*, avec ses formes blanches.

Les caractères à mettre en relief sont les suivants :

Deux positifs :

Ampleur de la volve ou sac;

Blancheur des lamelles ou feuillets;

Deux négatifs :

Inconstance de l'anneau;

Variabilité de la teinte du chapeau.

Le champignon qui tue.

Nous avons connu le temps où la distinction des champignons comestibles et vénéneux constituait un véritable « casse-tête chinois » pour les non-initiés.

Une foule de champignons étaient, pour des raisons plus ou moins valables, qualifiés vénéneux sans discrimination suffisante de leur degré de nocivité. D'autres, non moins nombreux, et pour des motifs encore plus fantaisistes, étaient catalogués suspects, comme si la suspicion était une position intellectuelle confortable et si la curiosité scientifique ne devait pas inciter à l'expérimentation qui détruit le doute provisoire, lève ou confirme les soupçons !

Il fallait alors s'ingénier à prendre chaque champignon vénéneux ou suspect et l'opposer à son sosie comestible en mettant en lumière les caractères différentiels. Un tel exercice était besogne de spécialistes, mais quant à faire entrer cette série de détails dans l'esprit du grand public, il était plus prudent de n'y pas trop compter.

Actuellement, grâce à des années de travail méthodique, les mycologues sont arrivés à éclaircir la question et à y apporter une simplicité qui permet d'exposer la mycologie pratique, avec toute la netteté désirable, aux personnes les moins préparées.

Les champignons considérés comme vénéneux se répartissent en trois catégories de nocivité fort inégale :

1° Les indigestes, ne causant que des troubles gastro-intestinaux plus ou moins sévères;

2° Les dangereux, dont l'intoxication, d'ailleurs douloureuse, n'aboutit que rarement à une issue fatale et seulement à titre d'accident secondaire chez des organismes déjà mis en état de moindre résistance.

3° Enfin le champignon mortel : *Amanita phalloides* avec ses formes blanches : var. *verna* et sous-esp. *A. virosa*.

Pour empêcher les empoisonnements mortels, il suffira donc d'apprendre au public à reconnaître et redouter avant tout les *Amanites* de la famille de la *Phalloïde*.

Les Volvaires et l'*Amanite* citrine ne sont pas toxiques.

Cette notion si claire a été rendue évidente par les remarquables recherches expérimentales qui ont démontré l'innocuité des espèces injustement incriminées.

Grâce aux expériences concordantes du docteur René Maire, du Docteur Ferry, du Docteur Gautier, de M. E. Chauvin, de M. Pettinari et aux observations de maints autres, la toxicité des volvaires, *Volvaria gloiocephala* (Fries, ex. de Candolle) Gillet, en particulier, celle de *Amanita citrina* (Roques, ex. Schœffer), sont allées rejoindre au musée des erreurs les autres vieilles fables dues aux confusions, aux constatations hâtives ou insuffisantes, au manque d'esprit critique, au copiage servile d'assertions incontrôlées.

Nous n'insisterons pas davantage sur cette mise au point, l'historique et la bibliographie complète en ayant été expo-

sés dans les Actes de la Société Linnéenne de Bordeaux⁽⁵⁾ en 1928. Nous y renvoyons le lecteur afin qu'il puisse remonter aux sources originales qui y sont indiquées et se faire une opinion personnelle. Mais les légendes ont la vie dure, surtout quand elles sont exposées avec le plus grand sérieux dans des ouvrages de vulgarisation aux belles images dont les éditions périmées sont dans toutes les mains. Et ces erreurs imprimées engendrent automatiquement leur propre aggravation. En effet, après un empoisonnement, si l'on met la main sur le champignon responsable, on voudra le reconnaître d'après ces images en tenant compte du qualificatif attribué à chaque espèce.

C'est ainsi que nous avons vu une belle Phalloïde bien verte déterminée Volvaire à l'aide de gravures qui représentent verte la Volvaire qui est grise (avec feuillet roses et spores couleur brique), tandis que la Phalloïde est colorée en jaune, alors qu'elle présente rarement cette teinte.

De même, nous avons vu une Phalloïde en mauvais état prise pour une Citrine. Dans l'un et l'autre cas, si l'erreur n'avait pu être rectifiée à temps, elle eut pu entrer dans la littérature scientifique et faire passer sur deux espèces inoffensives la responsabilité de deux accidents dus à la seule Phalloïde.

M. Gilbert⁽⁶⁾, M. Chauvin⁽⁷⁾ et M. Pettinari⁽⁸⁾ citent de semblables confusions.

(5) G. Malvesin-Fabre, *ibid.*, p. 119.

(6) J.-E. Gilbert, *Le genre Amanita Persoon*, thèse de doctorat en pharmacie, 1918.

(7) E. Chauvin, *Amanita citrina* Sch. (= *Mappa* Fr.) et sa variété *alba* ne paraissent pas vénéneuses, *Bull. de la Soc. mycol. de France*, t. XXXVIII, 1922, p. 200; Nouvelles recherches sur la non-toxicité de *Amanita citrina* et *Volvaria gloiocephala*, *ibid.*, t. XL, 1924, p. 68.

(8) V. Pettinari, Sur la prétendue toxicité de l'*Amanita citrina* Pers. (Schœff) et de l'*Amanita mappa* Batsch (Price), *ibid.*, t. XLI, 1925, p. 321; Un cas d'empoisonnement collectif par *Amanita phalloides*, confusion possible avec *Amanita citrina*, *ibid.*, t. XLI, 1925, p. 401.

Rappelons qu'il est facile de différencier ces deux Amanites suivant le tableau comparatif ci-dessous :

<i>A. phalloïdes.</i>	<i>A. citrina.</i>
Chapeau présentant parfois de rares plaques blanchâtres non verruqueuses.	Chapeau présentant le plus souvent des larges verrues.
Souvent orné de vergetures.	Toujours sans vergetures.
Bulbe du pied toujours plus haut que large.	Bulbe du pied plus large que haut.
Atténué vers le sommet.	Jamais atténué vers le sommet mais brusquement contracté et un rebord.
Volve bien développée, couvrant le bulbe et montant plus ou moins autour du stipe.	Volve très réduite, formant une simple couronne membraneuse sur le rebord du bulbe.

Mettons donc hors de cause une fois pour toutes les espèces injustement incriminées et concluons avec M. Pettinari : « Leur figure et leur nom doivent être désormais supprimés dans les tableaux et dans les descriptions des champignons vénéneux, ce qui présentera le grand avantage de fixer encore plus l'attention du public sur la seule Amanite phalloïde. »

Les causes de confusion.

Si, après accident, on a pu confondre la Phalloïde avec des espèces innocentes, il n'est pas étonnant que des gens sans instruction la récoltent au lieu et place des champignons comestibles.

Rappelons que ce qui explique les méprises de ce genre c'est le polymorphisme de cette espèce, et notamment les variations de coloration de sa cuticule, tantôt verte comme celle de *Russula virescens* (Verdette, Palomet Verdet), tantôt bronzés comme celle de *Tricholoma equestre* (Bidaou, Jau-

net, Jaunisson, Bourseau, etc.). Bien entendu, les récoltants ne regardent que la couleur du chapeau. La couleur des lamelles ne les préoccupe pas plus que le bulbe et la volve, ceux-ci passant d'autant plus inaperçus qu'on les laisse dans le sol.

Un seul détail intéresse : l'anneau, « la bague », et si la jambe est baguée, la quiétude devient absolue !

Au cours de nombreuses enquêtes effectuées après des empoisonnements, nous avons pu constater que les personnes qui ont changé de région sont particulièrement exposées à se tromper, surtout si elles ont quitté un sol calcaire pour un sol siliceux. A plus forte raison s'agit-il souvent d'étrangers : Italiens, Espagnols, Polonais, Roumains, voire même Annamites.

Trois sortes d'erreurs sont possibles au « déraciné » venant d'une contrée où l'Amanite phalloïde n'existe pas : ou bien, habitué à cueillir un peu tous les champignons, il continue ⁽⁹⁾; ou bien il confond la Phalloïde qu'il ne connaît pas avec une espèce comestible commune dans son ancienne résidence mais inconnue dans la nouvelle (cas classique de la confusion avec *Russula virescens*) ou bien enfin il la confond avec un champignon comestible qu'il ne connaît pas mais dont il a entendu parler ⁽¹⁰⁾.

En résumé, trois règles sont à rappeler aux amateurs de champignons encore novices :

1° Pour reconnaître une espèce quelconque, et notamment le champignon mortel, les *caractères botaniques sont seuls valables*. Il convient donc de déterrer complètement le champignon, de manière à l'avoir tout entier, volve comprise;

2° Les espèces incomplètement connues du récoltant doivent être rejetées sans hésitation;

(9) Malvesin-Fabre, Note sur l'empoisonnement fongique de Verdun-sur-Garonne, *Actes Soc. Linnéenne*, Bordeaux, t. LXXX, 1928, P.-V., p. 124.

(10) G. Malvesin-Fabre, A propos de l'empoisonnement de Saint-Antoine, *loc. cit.*, p. 73.

3° A moins de compétence scientifique particulière, toute personne ayant changé de région doit s'abstenir de récolter les champignons et de conseiller son entourage ou ses voisins.

II. — *Prophylaxie des intoxications fongiques.*

Les principes généraux étant établis scientifiquement, comment les mettre en pratique ? En un mot, comment organiser une prophylaxie ?

La question n'est pas nouvelle. Elle a été traitée maintes fois par le Docteur L. Azoulay, notamment à l'Académie de médecine le 14 décembre 1920 et le 8 novembre 1924. Il avait même rédigé un projet de loi. A diverses reprises, la Société mycologique de France a émis des vœux dans le même sens.

En 1923, le Docteur Raymond Bloch faisait de *La prophylaxie des empoisonnements dus aux champignons* l'objet de sa thèse de doctorat en médecine (Lyon).

La question est vaste et complexe, nous ne pouvons que l'effleurer. Les champignons utilisés comme nourriture sont ou achetés ou cueillis par le consommateur.

On a pu les acheter ou au marché, ou dans un magasin d'alimentation, ou à un marchand ambulant.

Comment, dans ces différents cas, éliminer, ou tout au moins diminuer, les risques d'intoxication ?

Surveillance de la vente.

En ce qui concerne la vente, l'essentiel est que soit organisée dans chaque ville une surveillance officielle suffisante et bien comprise, et d'abord sur le marché.

A ce sujet, le Docteur Bloch donne d'intéressants détails sur Paris et diverses villes de province, voire même de l'étranger. Il les classe en deux catégories : les unes ont

établi la vérification avec limitation des espèces admises, les autres ont adopté la méthode de la vérification sans limitation du nombre d'espèces, à condition bien entendu que chaque colis soit homogène et ne contienne qu'une seule espèce. Cette dernière méthode a les préférences de l'auteur, qui songe à la quantité considérable de matières nutritives qui peut ainsi être apportée sur des marchés où le contrôle doit évidemment être exercé avec une particulière compétence.

Il est à noter que Paris, qui, en 1922, avait adopté la vérification sans limitation, est revenu en 1923 à la limitation réduite à cinq espèces.

Puisque le Docteur Bloch ne cite pas Bordeaux, qui nous intéresse particulièrement, indiquons que notre ville pratique la vérification avec limitation aux espèces suivantes :

Le cèpe franc : *Boletus edulis* et *B. æreus*;

L'orange : *Amanita cæsarea*;

La chanterelle : *Cantharellus cibarius*;

La Morille : *Morchella esculenta*.

Nous ne rappelons que pour mémoire le champignon de couche, qui est la forme cultivée de *Agaricus compestris* (= *Psalliota campestris* = *Pratella campestris*).

Cette liste de champignons de tout repos a été établie en 1809 en réponse à une demande du Préfet de la Gironde, par une commission de la Société de médecine et dont le Docteur Capelle était le rapporteur (10).

La vente dans les magasins ne peut être que réglementée dans le même esprit que celle du marché, avec institution d'un bulletin de vérification.

Une question annexe est celle des champignons secs, qui ont causé des accidents dans quelques villes, soit qu'ils aient renfermé des fragments desséchés d'espèces toxiques, soit que leur conservation ait été défectueuse. Mycologues

(10) Voir l'historique in G. Malvesin-Fabre : Les champignons qui empoisonnent, *ibid.*, Bordeaux, 1928, p. 30.

et hygiénistes s'en sont préoccupés. On trouvera le sujet traité d'une manière complète dans le compte rendu de la session extraordinaire de la Société mycologique de France au Havre en octobre 1930 (11).

Les vœux émis tendent à demander à l'Etat :

1° De surveiller en douane les arrivages d'origine étrangère;

2° D'exiger des personnes qui entreprennent la dessiccation des champignons en vue de la vente une licence spéciale délivrée après un examen constatant une connaissance suffisante de la mycologie.

A ces mesures, nous proposerions d'en ajouter deux autres :

a) Interdire l'introduction dans les champignons secs destinés à la vente de fragments de champignons à lamelles, les Boletacées devant être seules admises;

b) Exiger que le produit ne soit jamais livré en vrac, mais dans des boîtes en carton ou en fer blanc portant une bande de garantie et une étiquette avec le nom du fabricant. Ce dernier, en cas d'accident causé par sa faute, serait responsable pécuniairement et correctionnellement.

Enfin, la vente des champignons frais par les marchands ambulants devrait subir une réglementation analogue à celle de la vente sur les marchés et dans les magasins, avec inspection obligatoire et bulletin de vérification.

De dures peines correctionnelles devraient sanctionner toute infraction à ces règlements.

Il faut tenir compte de l'inconscience criminelle de certaines gens, témoin l'anecdote contée par M. Gurneg-Darbour dans le dernier *Bulletin de la Société Linnéenne de la Seine maritime* (12).

(11) Voir *Bull. de la mycol. de France* et *Bull. de la Soc. Linnéenne de la Seine maritime*, 16^e année, 1930, fascicule spécial, p. 75.

(12) Gurneg-Darbour. Quelques généralités sur la recherche des champignons, *Bull. de la Soc. Linnéenne de la Seine maritime*, 20^e année, 1933, p. 139.

Pour le cas des champignons cueillis par le consommateur lui-même, la prophylaxie doit comprendre deux éléments dont l'organisation présente une égale importance :

1° Enseignement officiel de la mycologie;

2° Education directe du grand public.

Abandonnés jusqu'ici aux soins de l'initiative privée, ces deux éléments doivent faire l'objet d'une organisation méthodique.

Enseignement officiel de la mycologie.

La mycologie doit être exposée avec plus ou moins de détails dans les trois ordres de l'enseignement :

a) ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR. — Les médecins, pharmaciens, vétérinaires, professeurs, doivent être les conseillers naturels des populations au milieu desquelles ils vivent. Au cours de leurs années de formation, la mycologie doit leur être exposée par des spécialistes. Dans toute ville universitaire, le même mycologue pourrait être chargé de cet enseignement dans les diverses Facultés et tenir ses auditeurs au courant de l'état actuel de la question.

b) ENSEIGNEMENT SECONDAIRE ET PRIMAIRE SUPÉRIEUR. — Les principes de la mycologie pratique devraient entrer dans le programme des divers examens qui couronnent ces deux enseignements. La préparation serait rendue facile grâce à la formation qu'auraient reçue les maîtres par les soins de l'enseignement supérieur. Dans les écoles normales, les élèves-maîtres, futurs instituteurs, seraient aussi renseignés avec un soin particulier.

c) ENSEIGNEMENT PRIMAIRE. — Dans chaque classe, au début et à la fin de l'année scolaire, une leçon d'un quart d'heure devrait être consacrée au champignon mortel, ainsi qu'on l'a déjà proposé (13).

(13) *Actes Soc. Linnéenne, Bordeaux, t. LXXX, P.-V., p. 122.*

Dans les écoles primaires et primaires supérieures, les lycées et collèges, il pourrait utilement être fait usage des affiches et des schémas-notices, dont il sera question plus loin.

Education directe du public : son but.

Un plan d'éducation mycologique du public doit préciser le but à atteindre et les moyens à employer.

Le but est triple :

- a) détruire les préjugés homicides;
- b) faire connaître les espèces bonnes et mauvaises les plus fréquentes dans la région;
- c) attirer l'attention sur le champignon mortel.

a) LA CHASSE AUX PRÉJUGÉS.

Tous absurdes et dangereux, les préjugés sont variés. Nous avons pu en cataloguer douze très répandus. Les voici, chacun suivi d'une brève réfutation :

1° L'épreuve de l'anneau d'or (alliance). Comme si l'or, attaquant seulement par l'eau régale, pouvait être « noirci » par un poison quelconque.

2° L'épreuve de la pièce ou la cuiller d'argent, qui doit noircir. Elle noircira si les champignons, comestibles ou vénéneux, sont vieux et dégagent des traces d'acide sulfydrique. De jeunes *Phalloïdes* ne noirciront rien du tout.

3° Le brunissement de l'oignon; question d'oxydation en présence d'oxydases, sans rapport avec la toxicité.

4° Les morsures d'insectes et de limaces. Combien de fois avons nous rencontré et montré d'authentiques *Phalloïdes* largement attaquées !

5° L'instinct des animaux domestiques. Il est excellent d'utiliser les animaux domestiques, mais pour des expériences *in anima vili* dont il est prudent d'attendre le résultat.

L'instinct, en ce cas, est loin d'être infaillible; il n'a jamais empêché un chien ou un chat de s'empoisonner avec une Phalloïde dorée à point ou même avec un morceau de pain trempé dans une sauce. Nous avons souvent vu, au cours d'enquêtes, les animaux familiers partager le sort de leurs maîtres.

6° La présence ou l'absence d'anneau autour du pied. A ce sujet, l'opinion populaire varie. Nous n'insistons pas sur la fragilité (c'est le cas de le dire) d'un tel caractère, dont nous avons déjà parlé.

7° L'odeur agréable. Cette considération, sans valeur quant aux champignons dangereux, a conduit à des erreurs manifestes pour des espèces parfaitement repoussantes, mais d'une innocuité parfaite.

8° La saveur douce. Ce critérium n'a de valeur que pour les genres *Russula* et *Lactarius* dont les espèces âcres ou amères doivent cette saveur à des principes résinoïdes doués de propriétés éméto-cathartiques, mais sans gravité.

Les rescapés, par contre, nous ont affirmé que la Phalloïde (contrairement aux assertions de certains auteurs) a une saveur exquise rappelant celle de l'Oronge : « On ne se lasse pas d'en manger », disent-ils; les enfants surtout s'en régalaient, malheureusement, sans mesure.

Par contre, le *Boletus felleus* (qu'il faut traduire : Bolet amer, fielleux, et non Bolet trompeur) est d'une amertume insupportable, mais parfaitement digestible.

9° La présence de lait, ou latex. Caractéristique du genre *Lactarius*, qui renferme des espèces comestibles, d'autres indigestes, aucune dangereuse.

10° Le changement de couleur de la chair exposée à l'air. Ce changement, dû à l'action de diastases oxydantes sur des principes phénoliques, n'a aucun rapport avec les substances toxiques.

Lactarius deliciosus devient vert-de-gris. La chair de l'*Amanita rubescens* prend une teinte rouge vineux qui caractérise cette excellente espèce.

La chair des Amanites mortelles demeure d'une blancheur immuable.

11° Le traitement par l'ébullition. Ce procédé, dit du « blanchiment », peut évidemment enlever une partie des principes toxiques, mais sans détruire les plus violents, telle l'Amanita-toxine, qui est thermostable. La proportion de toxine non détruite, mais entraînée, est faible par rapport à celle qui subsiste dans la chair des champignons ainsi traités, et cette quantité restante suffit amplement pour causer de graves accidents.

12° L'ébullition dans l'eau salée ou vinaigrée. Nous avons gardé pour la fin ce procédé, qui est un perfectionnement illusoire du précédent, et qui est peut-être le plus malfaisant de tous les préjugés énumérés ici. Il est connu et apprécié à sa juste valeur dans les milieux médicaux sous la dénomination de « procédé de Gérard », du nom de l'expérimentateur qui le préconisa vers 1850. Depuis, une publicité fort large lui a été faite par J.-H. Fabre dans ses *Souvenirs entomologiques*, et souvent encore des gens bien intentionnés croient rendre service à l'humanité en découpant et faisant insérer soit dans les quotidiens, soit même dans les revues paramédicales, les « précieux conseils », rendus plus séduisants par la prose poétique du Virgile des insectes. Hélas ! le texte même prouve que la mycologie n'a que de lointains rapports avec l'amoureuse contemplation des mœurs des scarabées.

Quelles sont donc les redoutables espèces que l'auteur cite pour les avoir consommées impunément grâce à cette décoction ? *Armillaria mellea*, champignon de comestibilité bien connue, et *Amanita citrina*, dont l'innocuité est actuellement démontrée. Et voilà les exemples grâce auxquels on offre encore « un moyen simple et facile de rendre inoffensifs les champignons vénéneux », c'est-à-dire de consommer n'importe quoi ! Heureusement pour la littérature française que l'Amanite phalloïde ne croît probablement pas sur les coteaux calcaires de Sérignan, en Vaucluse.

Non, il n'y a aucune recette permettant de rendre inoffensive une espèce toxique; il n'y a non plus aucun procédé pour reconnaître un bon champignon d'un mauvais. Il faut connaître les espèces par leurs caractères botaniques essentiels. Ne serait-il pas plus simple, dira-t-on, de proscrire, toute récolte de champignons ?

Entreprise déraisonnable ! Allez donc interdire la pêche sur nos côtes; sous prétexte que l'on y rencontre la Vive et la Tère, deux poissons venimeux !

b) UTILITÉ PRATIQUE DE LA CONNAISSANCE DES CHAMPIGNONS.

Que l'on songe aux qualités nutritives incontestables des champignons, « véritable chair végétale », et à l'appoint savoureux qu'ils peuvent introduire dans l'alimentation, avec un élément de variété toujours apprécié.

Que l'on songe aux quantités énormes de matières nutritives qui s'élaborent dans nos prés et nos bois pour éclore et s'offrir à nous chaque automne.

Faute d'être cueillies, elles se décomposent en pure perte et s'évanouissent dans l'atmosphère en gaz émis par les fermentations putrides des albuminoïdes ainsi méprisés.

Or, les espèces comestibles sont de beaucoup plus nombreuses que celles présentant une nocivité, si faible soit-elle.

D'autre part, les espèces mortelles, dangereuses ou indigestes sont non seulement en petit nombre, mais, aussi, facilement reconnaissables.

Il y a donc une utilité pratique incontestable dans une étude scientifique restreinte et approfondie des champignons par ceux qui veulent en récolter. Cette étude doit être d'abord restreinte, c'est-à-dire appliquée à un petit nombre d'espèces, mais approfondie, car il s'agit de les bien connaître.

A notre avis, cette étude doit s'appliquer d'abord aux champignons nocifs, puis, ensuite, aux meilleurs et aux plus abondants parmi les espèces comestibles rencontrées communément dans la région où l'on habite.

D'ailleurs, les ressemblances entre bons et mauvais champignons sont tellement grossières qu'elles ne résistent pas au plus sommaire examen.

Il y a toujours quelque détail spécifique bien perceptible; l'essentiel est de savoir qu'il est caractéristique et de penser à le rechercher.

En un mot, tout est affaire de points précis. Il ne faut donc point se fier à l'aspect général, mais apprendre les caractères botaniques, qui seuls permettent de déterminer sans erreur telle espèce que l'on sait-être ou comestible ou vénéneuse.

En outre, il faut procéder à la récolte avec quelques précautions :

1° Déterrer le pied entier afin de constater la présence ou l'absence de volve.

2° Récolter des échantillons entiers et, si possible, de divers âges, car au cours du développement l'aspect varie beaucoup.

3° Procéder à un examen minutieux des exemplaires, les regarder en détail un à un, en vérifiant chaque fois les caractères spécifiques. Ne pas oublier qu'une seule Phalloïde dans un plat d'espèces excellentes suffit à tuer plusieurs personnes.

4° Rejeter les champignons douteux.

5° Rejeter les individus âgés, attaqués par les larves ou les moisissures, car il peut s'y être développé des toxines de décomposition, des cryptomaines analogues aux ptomaines des viandes avariées.

6° Enfin, dans le but d'éviter les phénomènes d'idiosyncrasie, essayer chaque espèce en la consommant à part, et de préférence au repas de midi.

c) LA MISE EN GARDE CONTRE LE CHAMPIGNON MORTEL.

Mais il ne faut pas oublier que l'œuvre urgente est avant tout de prévenir les empoisonnements mortels.

Les progrès de la science mycologique ayant simplifié la question, il s'agit d'attirer fortement l'attention du public sur le danger de mort que présente l'Amanite phalloïde (*sensu lato*).

Il convient, en conséquence, de répandre à profusion une formule simple et précise qui fasse image et se grave dans toutes les mémoires : **LE CHAMPIGNON MORTEL A LES FEUILLETS BLANCS ET LE PIED DANS UN SAC.**

Qu'un schéma sans couleur l'illustre et parle aux yeux, qu'une légende claire la fasse comprendre, qu'une brève notion, en style très simple la commente, et voilà les récoltants mis en garde. C'est ce qu'a compris la Société Linnéenne de Bordeaux, qui, dès 1926, élaborait le schéma, le précisait en 1927 (séance 6 juill.), rédigeait une notice en 1928 (séance 20 déc.) et mettait le tout à la disposition des pouvoirs publics (14).

Le Conseil général de la Gironde et le Conseil municipal de Bordeaux ont honoré cette œuvre de leurs subventions. L'administration départementale et l'administration municipale ont bien voulu présider à la distribution à toutes les écoles et mairies de la Gironde de ce schéma-notice et de l'affiche inspirée du schéma.

Cependant il reste encore beaucoup à faire quant à l'utilisation de ces deux armes dans la lutte contre le champignon qui tue. Nous le verrons à la fin de cet exposé.

Les moyens.

Posons en principe que pour aboutir à cette éducation du public tout doit être utilisé :

D'abord il convient de nommer les sociétés savantes : Société mycologique de France et sociétés provinciales s'occupant de mycologie. Le Docteur Bloch cite à juste titre la Société Linnéenne de Lyon et la Société des sciences naturelles et d'enseignement populaire de Tarare.

(14) On trouvera ci-après un exemplaire de ce schéma-notice.

Qu'il nous soit permis d'ajouter la Société Linnéenne de la Seine maritime, au Havre, et la Société Linnéenne de Bordeaux. Celle-ci, qui nous intéresse particulièrement, comme ayant son siège dans notre ville, s'occupe de mycologie depuis plus d'un siècle. Elle organise chaque automne une « campagne mycologique » comprenant plusieurs excursions publiques, où des spécialistes désignés par la Société dirigent les récoltes et fournissent des explications. Chaque fois que la saison le permet, une exposition publique rassemble et présente les espèces récoltées avec, sur des tables particulières : d'une part, les formes les plus courantes du champignon mortel et les champignons dangereux, d'autre part, les espèces comestibles les plus recommandables et les plus répandues en Gironde.

Souvent une causerie publique fournit aux amateurs un utile complément aux commentaires donnés sur le terrain.

On peut prendre pour type de ces « campagnes mycologiques » celle de 1930, où l'abondance et la variété des champignons rencontrés ont motivé l'impression d'un compte rendu particulièrement intéressant ⁽¹⁵⁾.

Les expositions bien comprises sont très utiles, puisqu'elles permettent l'enseignement par les yeux; les causeries simples et familières doivent être multipliées pour expliquer ce qui doit être observé.

Il serait particulièrement souhaitable d'en organiser dans les milieux ruraux, qui sont les plus menacés, ainsi que les statistiques et la logique s'accordent à le montrer.

Les municipalités, les syndicats d'initiative, les directeurs d'école, devraient provoquer l'organisation de journées mycologiques auxquelles les membres de nos sociétés savantes seraient heureux de participer.

La T. S. F. elle-même, déjà utilisée à Paris par le Docteur Azoulay, en 1923 et à Bordeaux par un mycologue bordelais

(15) J. Jallu, compte rendu de la campagne mycologique 1930, *Actes Soc. Linnéenne*, Bordeaux, t. LXXXII, 1930, P.-V., p. 87.

en 1928, doit faire entrer la mycologie dans le cycle de ses « quarts d'heure » scientifiques ou hygiéniques.

Il serait non moins opérant de répandre un bon manuel de vulgarisation succinct et pratique, écrit en une langue claire, sans recherche, compréhensible à tous, et illustré de bonnes figures dessinées d'après nature et sans couleurs.

On ne saura jamais les erreurs provoquées par les figures infidèles et les couleurs même exactes : les champignons sont si polymorphes que, ne pouvant figurer qu'un seul aspect pour chaque espèce, les confusions sont inévitables. Elles le sont d'autant plus que l'amateur débutant prend la déplorable habitude de ne juger des champignons que sur la teinte si inconstante de la cuticule. L'absence de couleurs supprime le danger de l'observation uniquement superficielle en obligeant le récoltant à lire la description et à se reporter aux véritables caractères distinctifs spécifiques.

D'autre part, ce manuel populaire devrait être fréquemment réédité afin d'être toujours au courant des progrès de la science mycologique.

Quant aux amateurs qui veulent être vraiment renseignés sur les champignons, nous considérons, comme un devoir de leur recommander un ouvrage à la fois scientifique et pratique, remarquablement au point et au courant de toutes les découvertes récentes. Nous voulons parler des deux admirables petits volumes *Les Champignons de France* par M. A. Maublanc, secrétaire général de la Société mycologique de France. Munis de cet ouvrage fondamental, complété, si possible, par l'introuvable *Flore des Champignons supérieurs*, en deux volumes, par Bigeard et Guillemain, en tout cas, par les tableaux dichotomiques de la *Nouvelle Flore des Champignons*, de Costantin et Dufour, le mycologue débutant pourra aborder avec fruit l'étude des espèces qu'il rencontre à travers prés et bois, dans ses promenades automnales.

Mais le grand public, celui qui ne lit pas, qui ne lira même pas le petit vade-mecum dont nous avons indiqué la nécessité

primordiale, ce grand public qui s'intoxique, ne doit pas être abandonné. C'est le journal, sa seule lecture, qui doit lui rappeler le danger qui le menace.

Chaque année, des avis de presse, illustrés du schéma de l'Amanite phalloïde devraient jouer ce rôle avertisseur. Et, après chaque empoisonnement capable d'émouvoir l'opinion, on pourrait avec quelque utilité publier des articles plus étendus ainsi, que le fit la *Petite Gironde* en 1923, 1926, 1928 et 1930.

Enfin, pour ceux-là mêmes qui ne lisent pas le journal, il reste l'affiche. On a signalé le précédent, vieux de plus de cent ans, du préfet, comte de Tournon qui, en 1815, utilisait l'affiche officielle pour rappeler aux populations du département le danger des champignons vénéneux tels qu'on les concevait alors⁽¹⁶⁾.

Actuellement, mettant à profit les récents progrès scientifiques, l'affiche doit parler aux yeux, en un schéma saisissant, avec quelques indications qui se gravent facilement dans l'esprit.

Telle est l'affiche édictée par la Société Linnéenne de Bordeaux. Elle s'inspire du schéma inséré ici, montre les caractères différentiels de l'Amanite phalloïde et signale les considérations auxquelles on ne doit point s'attacher.

Telle est l'affiche éditée par la Société Linnéenne de Borrie; de chaque école. Elle devrait même être placardée sur des panneaux *ad hoc* à l'orée des bois, où le champignon mortel croît avec le plus d'abondance. Ne signale-t-on pas sur les routes les croisements, les tournants dangereux et toutes les causes d'accident ?

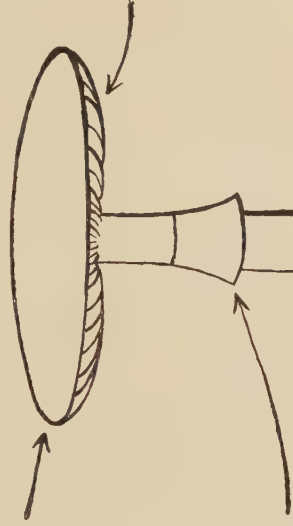
Suivant même les idées du Docteur Azoulay et du Docteur Bloch, la propagande antiphalloïdienne devrait, au début de chaque saison, être complétée par la distribution de schémas-notices compréhensibles pour tous, répandus par les soins des instituteurs et des facteurs ruraux.

(16) *Actes Soc. Linnéenne*, Bordeaux, *loc. cit.*, t. XXX, 1928, p. 31, et cliché p. 32.

Le Champignon Mortel = Amanite Phalloïde

A UN ASPECT TRÈS VARIABLE

Son chapeau
peut être blanc, jaune,
vert, gris, brun, bronzé.



Mais,
CARACTÈRES CONSTANTS,
ses feuillets
sont toujours **BLANCS**

L'anneau
peut exister ou
manquer.



et son pied a la base renflée
enfermée dans un
SAC ou **VOLVE**.

SOCIÉTÉ LINNÉENNE DE BORDEAUX
reconnue d'utilité publique

DÉTERREZ-LE COMPLÈTEMENT

G. M.-F.

NOTICE

Le Champignon mortel = Amanite phalloïde,

se rencontre un peu partout, mais surtout dans les terrains sablonneux. Il vit dans les bois et parfois dans les prés au voisinage d'arbres.

Le dessus du chapeau présente des colorations les plus différentes. Il peut être blanc, jaune, vert, gris, brun, bronzé, etc. Sur les formes colorées on remarque une multitude de petits traits plus foncés dirigés du centre vers les bords.

Le dessous est garni de feuillets (ou lames) disposés comme les rayons d'une roue. **Ces feuillets sont toujours blancs.**

L'anneau peut exister vers le tiers supérieur de la jambe ou bien manquer complètement, s'étant déchiré au moment où le champignon s'est ouvert. La base de la jambe ou pied est renflée et entourée d'un **sac** appelé **volve**. C'est le reste d'une enveloppe fermée qui, dans le jeune âge protégeait complètement le champignon et le faisait ressembler à un œuf. Il l'a brisée en grandissant et il n'en subsiste plus que la volve avec parfois, des débris blanchâtres collés sur le chapeau.

FEUILLETS BLANCS ET PIED DANS UN SAC

Cette formule permet d'éviter la confusion de ce redoutable champignon avec d'excellentes espèces consommées habituellement. Les personnes qui ont *changé de pays* ou de région sont particulièrement exposées à se tromper.

En ramassant des champignons à feuillets, il faut avec un vieux couteau *déterrer complètement* la base du pied afin de voir le sac ou volve. D'autres peuvent rendre malade, mais celui-ci est le *seul* qui soit mortel (avec ses variétés blanches). Son poison ou *toxine* résiste à la cuisson, ravage l'organisme et cause la *mort*.

Une seule *Amanite phalloïde* dans un plat suffit à mettre en danger une famille entière car la toxine se répand dans toute la sauce.

Les *enfants* sont toujours les premières victimes. L'empoisonnement ne se fait sentir que *plusieurs heures* après le repas alors que la digestion peut être faite et le poison passé dans le sang.

Le *médecin* doit être appelé *aussitôt*, lui seul peut prescrire le traitement approprié.

Tous les *procédés* et recettes communément recommandés pour reconnaître les champignons vénéneux : épreuve de la pièce d'argent, morsure des limaces, ébullition dans l'eau vinaigrée, etc., sont des *préjugés sans valeur*, absurdes et dangereux par la fausse sécurité qu'ils procurent.

Enfin, nous nous associons pleinement au Docteur Bloch quand il préconise la généralisation d'offices mycologiques régionaux, tel celui qui existe à Tarare, et dont il décrit le fonctionnement ⁽¹⁷⁾.

Comment ne nous associerions-nous pas avec le même empressement au vœu présenté par M. Buchet à la Session de la Société mycologique de France au Havre, en 1930. Ce vœu, adopté par la Société, demande « qu'un service spécialement chargé des intoxications par les champignons soit créé au ministère de la Santé publique ».

III. — *Conclusions.*

De notre étude botanique et prophylactique, il ressort :

1° Que l'Amanite phalloïde constitue *Le champignon mortel*.

2° Que sous les variations d'aspect superficiel il conserve deux caractères constants condensables en une formule populaire : *Feuillets blancs et pied dans un sac*.

3° Que la vente des champignons sous toutes les formes doit être strictement réglementée.

4° Que tous les moyens d'information :

Enseignement et conférences;

Excursions et expositions;

Livres et presse;

T. S. F. et affiches;

Distribution de schémas-notices.

doivent être utilisés pour répandre dans le public la connaissance du *Champignon qui tue*.

(17) *Op. cit.*, p. 61.

Tableau synoptique des principales espèces ⁽¹⁸⁾.

du genre AMANITA (Fries) QUÉLET.

SECTION I : *Limbatæ*. — Voile général ou volve à trame résistante persistant sous forme de poche plus ou moins ample autour de la base du stipe et parfois de larges plaques minces sur le chapeau.

A. — Volve en poche ample. Voile partiel subsistant en anneau généralement bien visible.

a) Stipe robuste et trapu, biconique :

Feuillets et pied jaune, chapeau orangé : *A. gœsarea* (Fries ex. Scop) Quélet;

Champignon entièrement blanc : *A. ovoidea* (Fries ex. Bull) Quélet.

b) Stipe élancé, élégant, à base en bulbe atténué, marge du chapeau, lisse.

a') Chapeau non campanulé-conique dans le jeune âge, mais en dôme, non mamelonné après l'étalement, marge nue : *A. phalloides* (Fries) Quélet.

+ Chapeau coloré orné de vergetures. *A. phalloides* (Fries) Quélet (*sensu stricto*).

+ Chapeau blanc *A. phalloides* (Fries) Quélet var. *verna* (Fries ex. Bull).

b') Chapeau campanulé-conique dans le jeune âge, mamelonné au centre après l'étalement, blanc; voile partiel se déchirant irrégulièrement, laissant des lambeaux adhérent à la marge du chapeau *A. virosa* (Fries) Quélet.

B. — Volve en étui étroit allongé et plaques minces sur le chapeau. Voile partiel ne subsistant pas en anneau. Chapeau à marge striée.

a) Stipe subcylindrique à base peu bulbeuse : *A. vaginata* (Fries ex. Bull) Quélet (*Amanitopsis vaginatus* Roze).

(18) Pour la région du Sud-Ouest de la France et à l'exclusion des *Lepidella*.

a') Chapeau gris, var. *typica* (A. plumbea Schæffer).

Chapeau blanc, var. *alba* (Gillet).

Chapeau jaune marron, var. *fulva* (Krombholtz).

SECTION II : *Semilimbatae*. — Voile général ou volve à trame assez friable, formant un rebord sur le sommet du bulbe basal du stipe et laissant plusieurs larges plaques verruqueuses sur le chapeau.

A. — Bulbe basal globuleux, brusquement contracté, stipe longuement atténué de la base au sommet, anneau généralement très net, marge du chapeau lisse. *A. citrina* (Roques ex. Schæffer).

Chapeau jaune, plaques blanches : *A. citrina* Roques et Schæffer (*sensu stricto*).

+ Plaques du chapeau brunes, s/var. : mappa.

Chapeau blanc, plaques incolores, var. : *alba*.

+ Plaques du chapeau brunes, var. *alba*; s/var. : mappa.

B. — Bulbe basal globuleux ovoïde, non contracté au sommet, stipe subcylindrique court, anneau le plus souvent fugace, chapeau couleur jaune ocracé pâle, à plaques blanches, marge striée : *A. gemmata* (Fr.) Gillet; *A. junquillea* Quélet.

SECTION III : *Floccosae*. — Voile général ou volve à trame très friable, floconneuse, dont les débris forment sur le chapeau de très nombreuses verrues de faible taille, pyramidales.

A. — Volve subsistant également sur le pourtour du bulbe basal du stipe en faible couronne souvent double ou diffuse.

a) Stipe élancé, élégant, à bulbe basal globuleux, atténué.

Chapeau à coloration nettement définie et marge généralement striée.

a') Chapeau de teinte rouge, *A. Muscaria* (Fries ex. L.) Quélet.

+ Chapeau écarlate, verrues blanches, var. *typica*.

+ Chapeau grenat, verrues jaunes, var. *regalis* (Fr.) R. Maire.

+ Chapeau orangé, verrues jaunes, var. *formosa* Sonn. et Rab.

- + Chapeau orangé sans verrues, var. *puella*. Pers.
 - b') Chapeau brun chocolat, marge nettement striée *A. pantherina* (Fries ex. DC) Quélet.
 - b) Stipe robuste et trapu, biconique. Chapeau épais, blanc ou gris pâle, floconneux, marge lisse floconneuse (*A. solitaria* Auctorum). *A. pellita*, Gillet.
- B. — Volve ne laissant sur le bulbe que des débris pur apparents ou caducs, stipe robuste et trapu, chapeau épais, charnu, marge non striée.
- a) Chair ne rougissant pas à l'air.
 - a') Chapeau brun verdâtre, stipe biconique bulbe radicaux, en pointe. *A. spissa* (Fries) Quélet.
 - b') Chapeau gris roux stipe subcylindrique (*A. ampla* Pers.) *A. excelsa* (Fries) Quélet.
 - b) Chair prenant à l'air une teinte rouge vineux, chapeau de couleur brun rougeâtre assez variable. *A. rubescens* (Fries ex. Pers.) Quélet.

Tableau des Amanites.

Classées d'après leur comestibilité ou leur toxicité avec indication de leur fréquence relative et de leur nom vulgaire dans le Sud-Ouest.

A. — MORTELLES.

- A. phalloides* : Très commune dans tous les bois, surtout siliceux et quelle que soit l'essence des arbres.
- A. phalloides*, var. *verna* : Assez rare.
- A. virosa* : Très rare sols siliceux.

B. — DANGEREUSES.

- A. muscaria* : Assez commune, par places (Tue-mouche, Fausse-Orange).
- A. pantherina* : Peu commune (Fausse golmote).

C. — A REJETER.

- A. citrina* et var. *mappa* : Très commune; quoique innocente, cette espèce à goût désagréable doit être rejetée surtout de peur de confusion avec les formes jaunes de la phalloïde.

D. — COMESTIBLES.

- A. gemmata* : Assez commune. Veiller aux confusions avec des formes jaunes de la phalloïde. Elle est bien reconnaissable à sa marge striée.
- A. ovoidea* et *A. pellita* : Très rares (Oronge blanche).
- A. vaginata* : Commune bien reconnaissable au pied élancé cylindrique sans trace d'anneau et à la marge striée. Veiller aux confusions (Grisette, Coucoumelle).
- A. spissa* : Assez rare. Ne pas confondre avec *A. Pantherina*, dont le port est plus grêle et la marge striée.
- A. rubescens* : Commune. Chair rosissante caractéristique. Bien faire cuire pour détruire les hémolysines thermolabiles (Golmote).

E. — COMESTIBLE EXCELLENT.

- A. Cæsarea* : Rare dans le Sud-Ouest (Oronge).
-

CHAPITRE II

CHIMIE ET TOXICOLOGIE DE L'AMANITE PHALLOIDE (Données récentes.)

I. — *Historique.*

La digression historique que nous allons faire est, à notre sens, indispensable afin de se rendre compte des difficultés qu'a présentées et que présente encore l'étude des poisons fongiques bien loin d'être définitive.

Le domaine expérimental est là des plus vastes, des plus séduisants, des plus décevants aussi. Si le mode de reproduction des Myces demeura longtemps mystérieux aux anciens, la toxicité de pas mal d'espèces, et en particulier de certaines oronges, leur fut, par contre, très tôt révélée. Aussi l'antiquité faisait-elle des champignons des êtres en général malfaisants d'où leur nom de fungus : faiseur de funérailles.

L'étrange toxicité des champignons fut diversement attribuée au voisinage des lieux infects, aux contacts impurs de certains corps. Nicandre signale comme très suspects ceux qui poussent près des retraites de serpents, ou encore sous l'olivier, le grenadier, le chêne-vert.

Dioscoride, Théophraste et Pline ajoutent à cette liste singulière ceux qu'a souillés la rouille ou le linge pourris.

Les accidents furent nombreux, très souvent mortels, mais n'attirèrent pas outre mesure l'attention des anciens. De perfides oronges frappèrent de mort la famille d'Euripide et

ravirent au cœur du poète ce cri douloureux : « O Soleil, qui parcours la voûte éternelle du ciel, as-tu jamais vu un accident si funeste ? Une mère, une jeune fille et ses deux frères ont péri le même malheureux jour ! »

L'illustre médecin de Cos rapporte que la fille de Pausanias, ayant goûté à un champignon cru, fut prise de « haut-le-cœur, de suffocation, de douleurs dans le ventre. Boire de l'hydromel chaud et vomir lui fut utile ainsi qu'un bain très chaud où elle vomit le champignon, et les accidents tirant sur leur fin elle sua abondamment. » (Trad. pers.)

300 avant Jésus-Christ, Théophraste et Dioscoride donnent les premiers quelques détails sur les espèces vénéneuses. L'agaric noir est mentionné comme très dangereux, sans doute parce qu'altéré par la vieillesse.

La Volve est dès lors reconnue comme étant l'enveloppe des espèces vénéneuses. Pline l'Ancien donne comme mortelles les espèces qui poussent sous les figuiers, en quoi il s'oppose à Nicandre, sous les plantes résineuses, le hêtre, le cyprès et le chêne. C'est alors qu'on déplore à Rome pas mal d'accidents funestes causés par des oronges, qui constituent ce que Néron appelle le « *cibus deorum* ». Témoin cette famille de centurions et celle d'Annaeus Serenus intime de Sénèque, qui périrent dans d'atroces souffrances.

Agrippine, perfidie de femme ! servit à Claude le poison dans un plat d'oranges. Xenophon, médecin illustre, n'employa, hélas ! comme vomitif qu'une plume empoisonnée.

Pline se méfie des oronges et donne des conseils de prudence sur certaines espèces pernicieuses que Suétone signale encore sous le nom de « *cibus deorum* ».

L'Amanite non individualisée est donc connue. Sénèque et Tacite insistent beaucoup sur ses variétés comestibles qui procurent à nos entrailles « joies et délices divines ».

Tous ces champignons agarics et oronges dont parlent les traités anciens figurent sur les fresques admirables de Pompéï.

Certains de nos maîtres, ici présents, en ont pu voir à l'Exposition Universelle de 1900 à Paris.

De Galien au xvi^e siècle, trois auteurs seulement s'intéressent aux champignons, ce sont Tarentinus, Paul d'Egine et Rhazès qui, dans son « Continens » parle d'une espèce « dont l'odeur seule fait perdre la vie... » Ce qui ne peut s'entendre, croyons-nous, que de l'agaric du mélèze, dans son état de fraîcheur.

Alebrant écrit savoureusement : « Campaignéus en a de maintes manières, et il en a qui font soudainement mourir. »

A la Renaissance des Lettres, malgré la traduction si vaste des Latins et des Grecs, il n'y a sur le sujet que longs et pénibles commentaires.

Les naturalistes du xvi^e siècle multiplient si prodigieusement les espèces et les genres nouveaux sans ordre, sans suite, que l'esprit s'y perd. Ce qui fait dire à saint François de Sales dans son Introduction à la vie dévote : « Je vous dis des danses, Philotée, comme les médecins disent des champignons et des potirons, les meilleurs ne valent rien... »

L'étude chimique et physiologique est une des plus mal connues qui soit à cette époque.

Ce n'est que vers 1804 que Bouillont-Lagrange s'intéresse le premier vraiment à la question et publie quelques notes sur le *boletus ignarius* et le *tuber cibarium*.

Braconnot donna ensuite l'analogie des *Agaricus volva-ceus*, *acris*, *stypticus*, des *Hydnum repandum* et *hybridum*, du *merullius canthorellus*, des *boletus juglandis* et *viscidus*, du *péziza nigra*.

Vauquelin trouve la composition des *Agaricus campestris*, *bulbosus*, *muscarius*, *theiophilus*.

Après d'ardentes controverses Letellier et Speneux se mettent enfin d'accord sur les principes des Russules, des Lac-taires et le poison des Amanites, qu'ils nomment *Amanitine*.

Puis on isole successivement de diverses espèces, l'acide fumarique, la mannite, etc. Mais ce qui passionne le plus, c'est l'étude des principes toxiques de l'Amanite.

Letellier, dans sa remarquable thèse de Paris (1827), isole un alcaloïde : l'Amanitine :

« Cette substance n'est affaiblie ni par dessiccation ni par ébullition; elle est réfractaire à l'action des acides, des alcalis faibles, tels que l'acétate basique de plomb, l'infusion de noix de galle; soluble dans l'eau et dans tous les liquides qui en contiennent, elle est insoluble dans l'éther. Elle ne cristallise pas et par conséquent ne peut être isolée des matières colorantes et des sels potassiques et sodiques. Elle ne manifeste sa présence, ni par l'odeur ni par la saveur. Elle résiste à une température bien supérieure à 100 degrés et forme, avec des acides, des sels cristallisables... »

Boudier reprend les expériences de Letellier et trouve que l'alcaloïde isolé n'est pas le seul présent dans les Amanites; il isole à son tour la bulbosine de l'Amanita bulbosa, entrevoit la muscarine, autre alcaloïde qu'il ne peut déterminer.

Ces deux alcaloïdes : Bulbosine et Amanitine, offrent seuls des actions toxiques sur les animaux soumis à l'expérience.

En 1869, Schmiedeberg découvre dans la fausse-oronge (Amanite tue-mouche) la muscarine, dont il opère la synthèse par oxydation de la choline par l'acide nitrique. La muscarine est donc une oxycholine, ou plus exactement un nitro-éther de la choline.

Signalons en passant que ce principe avait été entrevu par Boudier, de Boehmer, Koenig Kohlbrausch, Wolf, Gérard et Bourquelot. C'est d'ailleurs à M. Bourquelot, Professeur à la Faculté de Paris, que nous devons en France les recherches les plus originales et les notions les plus exactes sur la chimie des champignons.

En 1891, Kobert isole dans la Phalloïde une substance hémolysante : la *Phalline* soluble dans (H — OH), insoluble dans l'éther et le chloroforme. Peu stable, perdant ses propriétés hémolytiques à 70 degrés également sous l'influence de l'alcool des acides et autres substances.

Il en fait une *toxalbumine* qu'il ne peut purifier complètement.

Et pendant des années les esprits s'emportent sur la phalline, qui représente à ce moment-là le redoutable poison des Amanites, responsable de la gravité des intoxications humaines.

On ne réfléchit pas. Kobert, cependant, signale que son hémolysine en question est détruite à 67° C. et que les champignons se mangent cuits en général.

En 1899, après avoir précipité dans l'extrait aqueux, par l'alcool, la phalline, Kobert constate que le filtrat contient un poison violent qui ne possède plus de propriétés hémolytiques mais, par contre, une extraordinaire toxicité.

William W. Ford, Professeur à l'Université John-Hopkins, de Baltimore (Maryland), étudie ces deux poisons :

- 1° la phalline hémolysante de Kobert ou *Amanita hémolysine*, qui est un glucoside;
- 2° la phalline non hémolysante, qu'il appelle *Amanita-toxine*.

Et nous voici arrivé aux notions récentes sur la chimie des Amanites phalloïdes, et en particulier sur l'un des éléments toxiques essentiels, que l'on n'a pu encore déterminer d'une façon précise : l'Amanita-toxine. Nous allons donc nous étendre spécialement un peu plus loin sur l'Amanita-hémolysine et l'Amanita-toxine.

Les travaux entrepris sur les causes des accidents produits par l'usage des diverses espèces conduisirent les chimistes à isoler plusieurs principes toxiques, tels :

- une triméthylamine;
- une oxynévrine;
- l'ergotine ou paraoxyphényléthylamine, voisine de l'adrénaline;
- la muscarine, dont nous avons déjà parlé, qui est un nitro-éther de la choline;
- la mycotoxine (= La Pilz-toxine de Harmsen);
- la choline;
- la Pilz-atropin ou mycoatropine ou muscaridine;
- les bétaines;

des substances résinoïdes, principes éméto-cathartiques plus ou moins toxiques suivant le terroir;
enfin les acides : helvétique, agaricique, cambogique, luridique, etc.,
et, ces temps derniers, les cryptomaïnes.

Une note intéressante en passant; c'est par action des oxydants sur la choline qu'on obtient, selon le degré d'oxydation, de l'oxycholine, de la muscarine, de la bétaine ou de l'oxynévrine, c'est-à-dire :

Choline : $N \cdot (CH_3)^3 (C^2H^4) OH OH$;

Muscarine : $N (CH_3)^3 CH (OH) — CH^2 OH OH$;

Bétaine : $N (CH_3)^3 CH^2 COO$;

Oxynévrine : $N (CH_3)^3 CH^2 — COO HOH$.

D'après des notions plus récentes, la muscarine ne serait qu'un bleu de meldola hydroxydé obtenu en faisant réagir la nitrosodiméthylamine sur le naphténédiol 1,7... »

Nothnagel attire l'attention sur ce fait qu'il existe différentes muscarines :

- la muscarine naturelle;
- la muscarine de Berlinerblau;
- la muscarine synthétique,
- et l'isomuscarine.

Ces quatre produits isomères ont une toxicité et une pharmacodynamie distinctes.

Cette note, assez difficile à se procurer, n'a d'intérêt que pour les chimistes.

Nous tenons à ajouter pour les médecins :

1° l'*Amanita muscaria* et l'*A. pantherina* renferment non pas tant de la muscarine, mais surtout :

une myco-toxine = la Pilzatoxine de Harmsen;

et une myco-atropine = Pilzatro-pin ou muscaridine.

2° les *Inocybes* et *Clitocybes* renferment de la muscarine surtout.

Désormais plus de confusions possibles dans les esprits.

Ce qui nous intéresse ici, c'est la chimie et la toxicologie d'*Amanita phalloïdes*. Aussi allons-nous étudier en détail :

l'*Amanita-hémolysine*;

l'*Amanita-toxine*;

les autres éléments toxiques dont l'action, quoique secondaire, s'ajoute ou doit s'ajouter à celle des deux principes précédents.

II. — *Amanita-hémolysine*.

C'est Kobert qui le premier, en 1894, isole dans la *Phalloïde* une substance hémolysante qu'il appelle : phalline et dont il fait tout d'abord une toxalbumine.

A. — PROPRIÉTÉS HÉMOLYTIQUES DU SUC D'*A. PHALLOÏDE* FRAIS.

Dans les quelques pages que nous avons consacrées à la préparation de notre suc total d'*A. phalloïde* ⁽¹⁹⁾, nous avons fait deux parts :

l'une représentée par l'extrait aqueux non chauffé contenant *Amanita-toxine* et *Amanita-hémolysine*;

l'autre représentée par *Amanita-toxine* seule.

Nous avons essayé de vérifier le pouvoir hémolytique de notre suc au lieu de nous contenter de l'énumération livresque habituelle.

A 37 degrés, il dissout complètement les globules du sang du cobaye, lapin, poule, chien, chèvre et homme.

Les globules du mouton résistent; ce qui est conforme à l'idée classique.

Les globules ne sont pas agglutinés et les globules lavés ou non, au préalable se dissolvent également bien.

La réaction s'opère avec une dilution assez étendue de notre extrait cru.

(19) Voir au chapitre expérimental.

EXPÉRIENCE.

(Notre extrait a été préparé dans ce cas avec 8 grammes d'A. Phalloïde fraîche pour 100 cm³ d'eau physiologique.)

Nous avons opéré sur une liqueur isotonique contenant en suspension 5 p. 100 de globules sanguins de cobaye à laquelle on ajoute les quantités ci-après de notre extrait :

- Avec 1 cm³ 5 de cet extrait, l'hémolyse est totale;
- Avec 1 cm³ de cet extrait, l'hémolyse est totale;
- Avec 0 cm³ 5 de cet extrait, l'hémolyse est totale;
- Avec 0 cm³ 1 de cet extrait, l'hémolyse est totale;
- Avec 0 cm³ 08 de cet extrait, l'hémolyse est presque totale;
- Avec 0 cm³ 04 de cet extrait, l'hémolyse est partielle;
- Avec 0 cm³ 02 de cet extrait, l'hémolyse est nulle;
- Avec 0 cm³ 01 de cet extrait, l'hémolyse est nulle.

Donc la dissolution totale des globules survient avec cet extrait d'Amanite phalloïde en volume de 1/10^e de cm³. Il faut 1/5^e de cm³ pour hémolyser les globules des lapins.

Les globules du mouton se montrent résistants.

W. Ford a démontré que l'Amanita-hémolysine a la propriété de s'unir (à une basse température) avec la substance même des globules; elle est capable, alors même qu'on les a privés de sérum, de réagir à une température favorable et de les dissoudre. *En cela, elle diffère de certaines toxines d'origine bactérienne ainsi que du venin de cobra* qui, pour réagir sur les globules du sang, exigent l'intervention d'une substance complémentaire : l'alexine.

A quelle température l'Amanita-hémolysine perd-elle ses propriétés hémolytiques ? — C'est à 60° C. qu'elle commence à les perdre. A 65° C., au bout d'une demi-heure environ, elle les a définitivement perdues. Rappelons que les hémolysines du sérum perdent leurs propriétés à 58° C.; les hémolysines bactériennes en général à 56° C.

Les hémolysines sériques peuvent perdre leurs propriétés hémolytiques par chauffage si la température est supérieure à 58° C. Mais elles peuvent aussi les reprendre par addition de complément non spécifique et qui se trouve soit dans le lait, soit dans le sérum de la même espèce ou d'espèces très différentes.

Dans aucun cas, l'Amanita-hémolysine ne recouvre ses propriétés par addition des substances précédentes.

Donc, l'hémolysine végétale ressemble en cela seulement aux hémolysines bactériennes.

B. — ACTIONS EMPÊCHANTES DE CERTAINES SUBSTANCES VIS-A-VIS D'AMANITA-HÉMOLYSINE

1° *Le lait.* — W. Ford a signalé que par addition de lait cru ou de sérums d'animaux immunisés on peut empêcher l'action hémolytique (*in vitro*) sur les globules sanguins du cobaye.

La substance la plus active qu'il ait trouvée est le lait cru ou bouilli. Il considère donc le lait comme antidote de l'hémolysine.

2° *Le suc gastrique et le suc pancréatique.* — Si à un extrait d'A. phalloïde, on ajoute HCl très étendu (3 p. 1.000 cm³ d'H-OH) et qu'on place ce mélange pendant deux heures dans un thermostat à une température de 37°5, on constate la suppression des propriétés hémolytiques. De même pour la pepsine et le suc pancréatique.

3° Nous avons personnellement démontré que *l'eau de Saint-Nectaire*, qui possède un pouvoir anagotoxique, connu, empêche également les propriétés hémolytiques de notre extrait phalloïdien.

C. — EXTRACTION DE L'AMANITA-HÉMOLYSINE (20).

Indiquons rapidement ses diverses opérations :

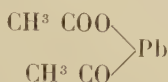
1° Extraction du suc;

(20) Travaux de W. Ford, *On the poisons of A. phalloides*, 1907, p. 283 et 286.

- 2° Précipitation des matières albuminoïdes par l'acétate d'uranium (Ur);
- 3° Précipitation de l'hémolysine par l'acétate basique de plomb;
- 4° Décomposition du précipité plombique par le CO^3HNa ;
- 5° Précipitation de l'hémolysine par l'acétate de Cu;
- 6° Décomposition du précipité (hémolysine + Cu) par le phosphate bisodique;
- 7° Précipitation de l'hémolysine et du Cu par la neutralisation du liquide;
- 8° Décomposition de ce précipité (Cu + hémolysine) par le phosphate bisodique;
- 9° Précipitation du Cu par l'acétate d'uranium.

W. Ford détermine aux diverses étapes de ses opérations successives la puissance hémolytique de ses liqueurs. Par exemple, l'extrait débarrassé de matières albumineuses et filtré à travers Berkefeld a une puissance hémolytique de 1 à 30.000.

Il atteint de 1 à 50.000 sitôt après la première précipitation par :



qui peut atteindre 1 à 100.000 après une deuxième précipitation fractionnée.

L'Amanita-hémolysine est l'agent hémolytique organique le plus puissant que l'on connaisse.

D. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

L'hémolysine ainsi préparée est une poudre brune grisâtre. 1.000 grammes de champignons secs donnent environ 6 grammes de produit.

A l'analyse (W. Ford), cette substance donne (matière exempte de cendres) :

C, 50 p. 100;

O², 32 p. 100;

H, 6 p. 100;

N, 10 p. 100;

S, 2 p. 100.

Soit C⁴⁹H⁶N¹¹S²O³² (identique pour Virosa et Verna).

Les cendres du produit s'élèvent à 15 p. 100 consistant en phosphates surtout et en Cu 2 p. 100 introduit par les divers traitements que nécessite l'extraction.

Substance peu stable. Avec NaOH, en chauffant, on obtient un dégagement de vapeurs à odeur de méthylamine. Le soufre est très uni à la substance et les alcalis forts, même en ébullition, ne peuvent l'en séparer.

Pendant 15 minutes avec HCl en solution à 25 p. 100, on opère une réduction de la liqueur de Fehling, ainsi que (NO³Ag + NH³)

Le sucre ainsi révélé est un *pentose* ⁽²¹⁾. L'hémolysine de Ford est donc un glucoside.

E. — L'HÉMOLYSINE OU PHALLINE DE KOBERT EST-ELLE IDENTIQUE A LA MYCOZYMASE DE DUPETIT ⁽²²⁾ ?

C'est dans certaines espèces comestibles (*Agaricus campestris*, *rubescens*, *vaginatus*, *cæsareus*, etc.) que Dupetit a mis en évidence une substance toxique pour les animaux à sang chaud quand elle est introduite par voie sous-cutanée, inoffensive au contraire quand elle est introduite *per os*. Ce serait un ferment soluble, une mycozymase, qui dédoublerait l'amygdaline et qui serait détruit par la chaleur. Kobert n'a jamais trouvé de phalline dans les espèces comestibles bien que certaines aient des hémolysines inactivées par le suc gastrique.

Quoi qu'il en soit, il convient de recommander, une fois de plus, de faire bien cuire les champignons.

(21) Abel et Ford, *On the poisons of A. phalloides*.

(22) *Mém. de la Soc. des sciences phys. de Bordeaux*, 3^e série, t. III.

F. — LÉSIONS PRODUITES PAR L'HÉMOLYSINE.

Injectée sous la peau, elle détermine une intoxication à marche lente, comparativement à celle déterminée par l'Amanita-toxine.

A l'autopsie, on trouve :

a) *Macroscopiquement* : OEdème local au niveau du lieu d'injection et liquide coloré par l'hémoglobine du sang (très net).

Foie, rein, pancréas, rate, montrent peu de différence à l'examen.

Congestion générale des vaisseaux. Hémorragies. Exsudats séreux des plèvres et péritoine.

La vessie est pleine d'urine teintée de rouge.

Le cœur est dilaté.

Pas de lésion aux poumons.

Microscopiquement : Il existe une énorme augmentation du pigment (la rate, le foie, les poumons et les ganglions lymphatiques en sont gorgés) et une augmentation de la graisse dans les divers organes.

Les deux signes dominants sont : l'hémoglobinurie et la pigmentation splénique.

Nous nous sommes rendu compte sur un cobaye de l'intensité de l'hémoglobinurie et de la pigmentation splénique et hépatique. C'est localement que nous avons observé un véritable semis de taches ecchymotiques tout à fait curieux.

Nous avons fait l'injection avec notre suc de phalloïde non chauffé traité à l'avance par l'acide phosphotungstique, qui précipite l'Amanita-toxine.

G. — CONCLUSIONS.

L'Amanita-hémolysine n'intervient pas dans l'empoisonnement phalloïdien. Même dans le cas où le champignon est cuit sur le gril, on peut se demander si l'hémolysine n'est pas détruite par le suc gastrique, la pepsine et le suc pancréatique, qui l'inactivent *in vitro*.

III. — *Amanita-toxine.*

C'est le poison stable de l'*Amanita Phalloides* et la cause sinon unique du moins nécessaire et suffisante des empoisonnements.

A. — EXTRACTION.

Le mode d'extraction en est assez compliqué, et loin d'être à la portée de tous les chimistes. Indiquons brièvement les diverses opérations :

- 1° Préparation de l'extrait alcoolique;
- 2° Précipitation des matières étrangères par NO^3Ag en solution à 15 p. 100;
- 3° Précipitation des matières étrangères par l'acétate basique de plomb (le précipité non toxique est écarté par filtration);
- 4° Précipitation de l'*Amanita-toxine* par l'acide phosphotungstique (en solution à 10 p. 100 dans SO^4H^2 à 5 p. 100);

5° Décomposition de ce dernier précipité par $\text{Ba}(\text{OH})^2$;

Le précipité de SO^4Ba est écarté par filtration et le liquide filtré est reconnu contenir la substance toxique.

Le liquide administré, en injections sous-cutanées, à des lapins et des cobayes est fortement toxique, puisque 1 cm^3 contenant 0,004 grammes du matériel tue les animaux en vingt-quatre-vingt-huit heures avec les symptômes aigus et les lésions de l'*Amanita-toxine*.

Le précipité provenant de la précipitation du liquide par l'acide phosphotungstique peut subir des précipitations fractionnées. On arrive ainsi à une certaine concentration de l'extrait.

B. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DE L'AMANITA-TOXINE.

Solubilité. — Cette substance est très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool à 80 degrés, très peu dans l'alcool absolu

même bouillant. Elle est insoluble dans l'éther, les huiles fixes ou essentielles.

Pouvoir rotatoire. — La solution aqueuse est inactive du point de vue optique ($\alpha = 0$).

C. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

C'est un corps stable qui peut supporter l'ébullition pendant quelque temps en solution dans l'eau et aussi dans l'alcool absolu, sans subir une grande diminution de son pouvoir toxique; il n'est que très lentement altéré par les acides à la température de la chambre, retenant sa toxicité pendant quelques jours quand il est ainsi traité.

Les acides bouillants, toutefois, détruisent rapidement le poison.

Il n'est réduit par la liqueur de Fehling ni avant ni après ébullition prolongée qu'avec 5 à 10 p. 100 d'HCl. Si l'on excepte l'acide phosphotungstique, qui pourrait peut-être servir de diagnose chimique, cette toxine ne réagit avec aucun des corps qui précipitent habituellement les alcaloïdes.

Résultat négatif avec le biuret ou le réactif de Millon.

Donc grande difficulté, pour ne pas dire impossibilité, de diagnose chimique.

Nature. — W. Ford, Schlesinger et les quelques recherches actuelles en concluent que ce poison n'est ni un glucoside ni un alcaloïde ni un protéide dans le sens en général adopté pour ces termes. La fusion avec le K métallique et le traitement consécutif suivant la méthode habituelle démontre la présence d'N et d'S.

Quand on opère la fusion avec le K, on reconnaît une forte odeur d'amines (NH_2) de la série grasse et le gaz qui se dégage donne des vapeurs blanches quand on approche une baguette de verre trempée dans HCl.

Afin de déterminer si la toxine est une substance de laquelle les amines peuvent être isolées par les réactifs clas-

siques, une faible part du matériel séché est mêlée dans un tube à essais avec KOH en poudre (et non en solution). L'odeur d'amine est alors perceptible. Après avoir chauffé, l'odeur persistante et caractéristique d'indol vient masquer la première et un morceau de bois de pin, mouillé avec HCl concentré, donne, quand on le tient près de l'ouverture du tube à essais, la coloration rouge caractéristique du pyrrol.

En fin de compte, non seulement l'Amanita-toxine ne donne les réactions ni d'une matière protéique ni d'un glucoside, ni d'un alcaloïde, mais elle n'existe et ne saurait exister, dans le suc, à l'état de sulfate conjugué (Ford).

Des études sont donc nécessaires pour déterminer sa nature chimique.

D. — PROPRIÉTÉS TOXIQUES.

Nous ferons leur connaissance en étudiant le syndrome phalloïdien.

Mais en fonction de quels facteurs (physico-chimiques et autres) varie le pouvoir toxique de l'Amanita-toxine (ou des toxines phalloïdiennes).

1° *En fonction du temps (T)*. — Mais la toxine n'est que très lentement altérée par l'âge. M. Dujarric de la Rivière l'a bien montré dans sa thèse de doctorat ès sciences.

2° *En fonction de la masse (M)* (masse de toxine). — La dose mortelle, pour M. Dujarric de la Rivière, est la masse de toxine qui, injectée par voie péritonéale, tue en quatre à six heures un lapin de 1.800 à 2.000 grammes. Cette dose correspond à un volume de 5 cm³ de son extrait glycériné.

Pour nous, la dose mortelle doit être calculée par voie entérale et définie ainsi qu'il suit :

Définition. — La dose mortelle est la masse de toxines nécessaire et suffisante pour déterminer, par voie entérale, la mort d'un lapin de 1.000 grammes entre vingt-quatre et trente heures.

Les toxines étant groupées surtout au niveau de la zone

sous-cuticulaire, nous admettons que, pour une même espèce de phalloïde bien déterminée et cueillie sur le même sol, deux chapeaux de champignons de poids identiques possèdent le même pouvoir toxique.

Dans ces conditions, la dose mortelle ou léthale peut s'exprimer non pas en volume variable pour deux extraits préparés différemment, mais en masse de matériel toxique.

Cette masse léthale par kilo de poids vif de lapin, convenons de la désigner par la lettre : M, doit être représentée d'après nos recherches par : $M = 15$ de phalloïde cuite dans les conditions d'intoxication alimentaire humaine, c'est-à-dire à 120 degrés pendant vingt minutes environ. Les graisses élèvent, en effet, vers 120° C.-115° C. la température de cuisson. 15 grammes de phalloïde cuite, d'après nos méthodes de pesée, équivalaient à 22 g. 67 de phalloïde fraîche. (Ce qui ne veut pas dire que 22 g. 67 en phalloïde fraîche soit la dose mortelle pour 1 kilo de lapin !)

Pour le cobaye $M \rightarrow 0 \text{ g. } 30 \rightarrow 0 \text{ g. } 50$ (phalloïde ingérée 110°-20').

Pour le chat (2 expériences ont été faites seulement)
(phalloïde cuite ingérée) $M \rightarrow 0 \text{ g. } 60 \rightarrow 1 \text{ g.}$

Remarquons qu'à l'action primordiale des toxines phalloïdiques doivent, peut-être, se surajouter les effets toxiques d'autres substances, telles que la choline (pourquoi serait-elle inactive ?), que les recherches des Professeurs Pouchet et de Vogt (*Kritische-Beitrage Zur cholinforschung-Naug.-Dissert*, 1909) ont apparentée du point de vue pharmacodynamique à la muscarine. Nous entendons déjà les objections !

La choline n'est pas toxique dans le tissu fongique !

Il ne semble pas précisément que cela soit prouvé. Peut-être, alors, a-t-on simplement confondu les effets de ce « fameux alcaloïde muscarinien » vaguement entrevu dans l'Amanite phalloïde et les effets de la choline ?

De même, certains alcaloïdes ignorés doivent également intervenir dans l'empoisonnement phalloïdien.

Mais le rôle de ces agents secondaires s'efface devant celui de l'Amanita-toxine et ne doit nous intéresser qu'afin d'expliquer certaines modifications humorales et tissulaires survenues au cours des intoxications fongiques.

3° *En fonction de la surface* (S.). — L'Amanita-toxine, les alcaloïdes, la choline ou mieux la plus grande masse de toxines et de toxiques siège du niveau de la zone sous-cuticulaire, car c'est là où le métabolisme cellulaire est le plus intense.

4° *En fonction du Terroir*. — La toxicité de l'Amanite phalloïde nous paraît être fonction de la nature géologique du sol. Ainsi s'expliquent ces intoxications mystérieuses, élimination faite des erreurs de reconnaissance ou de détermination des espèces.

Alors que les variations de coloris nous paraissent devoir être expliquées du côté de la mycorhize ⁽²³⁾, peut-il en être de même en ce qui concerne les variations de toxicité ?

5° *Facteurs climatiques, etc.*

6° *De la nature de l'animal et de la voie d'absorption choisie*. — Le mouton n'est pas plus immunisé que le lapin vis-à-vis de la phalloïde.

Il se manifeste ⁽²⁴⁾ sensible par voies sous-cutanée et péritonéale, comme l'a démontré M. Dujarric de la Rivière (inutile ici de répéter l'expérience). (Voir *Bull. de la Soc. de mycol. de France*, 1931).

Pas plus que le lapin, il ne saurait être immunisé absolument par voie digestive. A ce propos, signalons que son sérum frais n'a pas d'action inactivante vis-à-vis de l'Amanita-toxine (une expérience nous l'a prouvé). C'est un de nos maîtres qui nous y incita en ces termes : « Si j'avais à soigner une intoxication fongique, j'essaierai le sérum de mouton. »

(23) G. Malvesin-Fabre.

(24) Son suc gastrique inactiverait l'Amanita-toxine (Ford); en tout cas, son sérum n'a aucune action inactivante (note de l'auteur).

Afin de comparer les « deux résistances » *per os* (lapin et mouton) vis-à-vis de la phalloïde, il suffirait de déterminer la dose mortelle par kilo de poids vif mouton. Ce que nous ne saurions faire ici.

Le lapin, contrairement à l'opinion classique, n'est pas immunisé par voie digestive. Nous le prouverons.

EXPÉRIENCE. — Si on injecte à un lapin de 1 kg. 850, par voie sous-cutanée, 5 cm³ de suc total chauffé à 120 degrés préparé suivant notre technique) et dilués dans 30 cm³ de sérum physiologique, nous observons les mêmes symptômes que M. Dujarric de la Rivière signale avec sa toxine phallinique et que donne l'injection d'Amanita-toxine de Ford.

Voici les symptômes présents dans cette expérience :

Dix-huit heures après. — Phase de somnolence. Paralysie du train postérieur, dyspnée vive.

Agitations, secousses cloniques, violentes.

Le train avant est pris, la paralysie se généralise.

Chute sur le flanc droit.

Emissions d'urines (non teintées de sang, contrairement à l'opinion classique).

Mort en extension et contracture dix-huit heures après l'injection.

Autopsie (macroscopiquement et microscopiquement). — Les lésions histo-pathologiques obtenues avec notre suc se superposent avec celles obtenues à l'aide d'Amanita toxine. Nous le montrerons un peu plus loin.

Dans le cas d'intoxication par la toxine phallinique de Dujarric de la Rivière, il existe des phénomènes hémolytiques. Ce qui se conçoit, puisque ni le suc gastrique (injection sous-cutanée), ni la chaleur, n'ont détruit l'Amanita-hémolytine. Nous donnerons le résultat de notre autopsie un peu plus loin.

E. — EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DE L'AMANITA-TOXINE.

L'Amanita-hémolysine est détruite par la chaleur dans l'intoxication alimentaire.

Faisons remarquer cependant que, hormis le cas d'intoxication par champignon cru (rare), il existe un cas où l'Amanita-hémolysine peut chez l'homme faire sentir ses effets. C'est lorsque le champignon a été cuit sur le gril. En effet, si la face inférieure en contact avec la braise peut atteindre au grand maximum 70 à 80 degrés environ, il n'en est pas de même de la face supérieure qui, elle, reçoit le hachis, et est la plus riche en toxines (cuticule) et ne peut atteindre que 50 à 60°. L'hémolysine, à cette température, n'est pas détruite et se rend, dès lors, responsable des phénomènes hémolytiques observés dans l'intoxication par la phalloïde crue.

Ceci dit, il y a lieu de considérer les effets pharmacodynamiques de l'Amanita-toxine chez l'homme et chez l'animal.

C'est, d'ailleurs, dans cet exposé que nous reproduirons les résultats des recherches du Docteur Limousin sur les toxines des phalloïdes et leur action respective sur l'animal.

1° *Chez l'homme.* — Nous n'avons pas ici l'intention de faire le tableau clinique de l'empoisonnement phalloïdien (voir chapitre : *Clinique*). Répétons une fois de plus que la phalline n'a plus d'action après cuisson. Par conséquent, s'il y a hémolyse, cet accident ne lui est pas imputable; comme le laisserait sous-entendre M. Limousin dans sa communication faite au LXI^e Congrès des sociétés savantes tenu à Clermont en 1934. Hormis le cas d'intoxication par champignons crus ou « grillés », s'il arrive que le malade présente de l'ictère, ce n'est pas un ictère hémolytique, mais une manifestation de la dégénérescence des éléments nobles du tissu hépatique.

De cette dégénérescence, d'ailleurs, dépendent les signes d'insuffisance hépatique qui peuvent être :

- a) la glycémie constatée par Oré (l'hypoglycémie a été signalée par les auteurs allemands);
- b) la glycosurie alimentaire et l'imperméabilité au bleu de méthylène indiquée par M. le Professeur Roch, de Genève;
- c) l'élimination intense des chlorures;
- d) la présence des corps cétoniques dans les urines (constatée 8 fois sur 10 par Imbert);
- e) la diminution du taux de l'urée dans l'urine;
- f) l'apparition d' NH_4OH signalée par Rempici;
- g) des éruptions cutanées, du purpura, des hémorragies résultant de la fragilité vasculaire et des modifications sanguines (Friot).

Mais si l'atteinte du tractus digestif et de ses annexes (foie, rate) est des plus typiques, il n'en est pas moins vrai cependant que l'Amanita-toxine est un poison des centres nerveux. La stupeur, l'angoisse, la dépression, si manifestes dans le syndrome clinique, le prouvent.

Pour expliquer les lésions du tube digestif, Oré admet une influence trophique du système nerveux et non une action directe irritante due aux poisons fongiques. Nous ne partageons pas cette manière de voir. Nous ne pensons pas que le poison se fixe sur les centres nerveux à la façon de la strychnine.

2° Chez l'animal :

a) *Action sur les centres nerveux.* — La fixation sur les centres nerveux est très faible ⁽²⁵⁾. Les lésions histo-pathologiques nerveuses ont d'ailleurs été mal étudiées, parce qu'infiniment discrètes. Nous entendons parler du cas d'intoxication expérimentale par l'Amanite phalloïde ingérée.

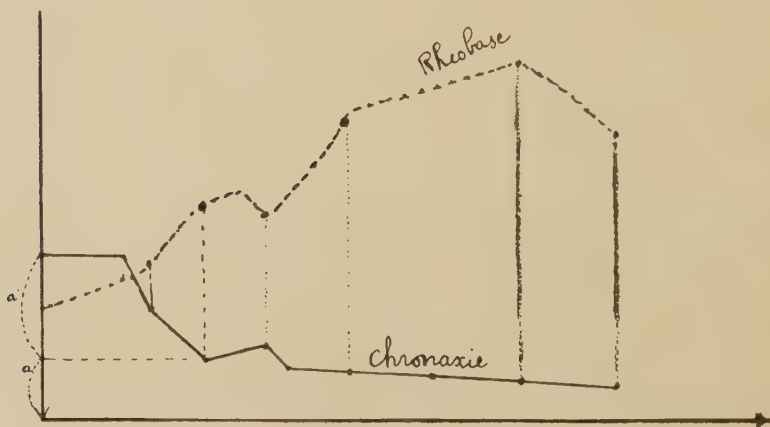
(25) Nous le montrerons au cours d'une expérience. (Voir chapitre expérimental.)

b) *Modifications de la chronaxie.* — La chronaxie subit une diminution appréciable, comme le démontre le graphique suivant : Inoculation de 0 cm³ 5 dans le péritoine d'une grenouille; la baisse est de moitié en moyenne.

Voici une expérience citée par « Henry », où l'animal a pu être observé pendant un temps assez long.

Rhana esculenta ♀.

Heures	Rhéobase (volts 10 ⁻²)	Chronaxie (farads 10 ⁻⁹)
11,10.....	89-92	72
11,20.....	93-92	72
11,25 (injection).....	»	»
11,30.....	92-92	72
11,40.....	98-98	54
11,45.....	106-108	51
11,50.....	108-110	43
11,55.....	112-112	43
12,05.....	112-112	44
12,15.....	120-120	42
12,30.....	124-124	42
12,45.....	128-128	40
13.....	130-130	39
13,30.....	118-120	40
14.....	102-102	40



c) *Action sanguine*. — L'examen du sang d'un animal intoxiqué prélevé sur le vivant n'a pas montré de modifications cytologiques.

Pas de modification de la formule leucocytaire.

Pas de formes anormales de globules rouges.

La résistance globulaire est conservée.

La « toxine phallinique » de Dujarric a un faible pouvoir hémolytique *in vitro*.

L'*Amanita*-toxine ne semble pas en avoir.

F. — LES LÉSIONS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.

L'extrait alcoolique d'A. phalloïde exempt d'hémolysine est très vénéneux pour les lapins et cobayes. Il détermine une intoxication aiguë survenant au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures.

A l'autopsie. — Congestion et hémorragies des ganglions lymphatiques.

a) *Macroscopiquement*. — Lésions vasculaires de la cavité abdominale.

Nombreuses ecchymoses et taches ecchymotiques au niveau des organes internes.

Les organes sont pâles et le foie paraît graisseux.

Les glandes surrénales sont très souvent congestionnées.

La vessie est remplie d'urine sans pigment sanguin.

Dans la cavité pleurale il existe des taches ecchymotiques ainsi qu'au niveau des poumons.

Le cœur est dilaté. Le sang coagulé.

Les parois de l'intestin et de l'estomac présentent de petits ulcères; l'intestin contient du sang desséché.

b) *Microscopiquement*. — Nécrose, dégénérescence graisseuse et hémorragies.

Le myocarde présente une dégénérescence hyaline considérable.

Ainsi que les muscles volontaires.

Congestion des vaisseaux et extravasations sanguines intraganglionnaires.

Dans le foie et le rein, dépôt extraordinaire de graisse.

Ce qui est singulier, c'est la présence de graisse dans les cellules de l'endothélium des vaisseaux capillaires.

Dans les poumons, les lésions microscopiques sont surtout vasculaires.

Il n'y a ni gonflement œdémateux au point d'inoculation ni hémoglobinurie.

Menier et Monnier ont relaté le même tableau histo-pathologique dans l'intoxication par voie digestive (champignon cuit) (sauf chez le lapin).

L'autopsie de notre animal (lapin), auquel nous injectons par voie sous-cutanée du suc total aqueux de phalloïde cuite à 120 degrés pendant vingt minutes, nous donna un tableau microscopique analogue.

Cependant du point de vue macroscopique, nous avons noté : une énorme distension gastro-intestinale (surtout gastrique).

De nombreux petits ulcères intestinaux.

Un foie grasseux énorme, présentant une surface hémorragique *serpigineuse*.

Deux poumons parsemés de taches ecchymotiques fort nombreuses.

Un peu d'ascite dans le péritoine ⁽²⁶⁾.

Les taches ecchymotiques s'expliqueraient-elles au niveau des poumons par une paralysie du pneumogastrique ?

« Vogt a signalé cependant que le suc de phalloïde étendu d'eau (2 p. 100) agit sur le cœur d'une grenouille et l'arrête presque instantanément en diastole; mais il se remet à battre assez vite à l'aide de liquides indifférents et en particulier d'une solution très diluée d'atropine. » Vogt n'a pu constater la mort directe du cœur par le suc de champignon.

(26) Pour plus de détails, prière de se rapporter à l'*Etude histopathologique*, liv. IV.

« Il serait intéressant de répéter ces expériences avec du suc d'A. phalloïde cuite à 120 degrés pendant vingt minutes. » (Sartory.)

IV. — *Notions récentes sur la toxicologie de l'Amanite phalloïde.*

A M. le Docteur Limousin peut revenir non seulement le mérite d'une découverte originale, mais aussi celui d'avoir éclairé d'une manière incomparable un des chapitres les plus obscurs de la toxicologie.

De l'étude de la genèse expérimentale, de sa méthode thérapeutique, il ressort la mise en évidence de deux toxines thermostabiles (résistant à une température de 120 degrés pendant 20 minutes) actives dans l'empoisonnement phalloïdien.

1° Une hépatotoxine à action rapide (deux jours environ) et élective sur le foie, éventuellement sur le rein lorsqu'on s'adresse au chat (carnivore), quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme. Cette hépatotoxine est neutralisable *in vitro* et *in vivo* par l'estomac de lapin, qui la fixe.

2° Une neurotoxine (ou plutôt une toxine qui présente les propriétés des neurotoxines). Son action est plus lente que la précédente, et il faut, pour en mettre en évidence les effets, neutraliser d'abord l'hépatotoxine à l'aide du tube digestif du lapin. Cette neurotoxine peut être neutralisée à son tour par adjonction des centres nerveux de lapin.

Vis-à-vis de cette neurotoxine, le lapin possède une immunité naturelle qui rend son système nerveux insensible à son action.

Voici donc exposées les notions actuelles que nous apporte le Docteur Limousin, à qui il a semblé légitime de donner à ces deux principes toxiques le nom de toxines, étant donné leur comportement vis-à-vis du formol qui, aux

doses habituelles de 1 à 2 p. 1.000, inactive les toxines microbiennes, ainsi que le venin de serpents, à la température de 37° C. maintenue pendant quelques semaines.

En résumé : Le Docteur Limousin attribue les phénomènes gastro-intestinaux et la dégénérescence des éléments nobles du foie à une hépatotoxine et les phénomènes nerveux à une neurotoxine.

De même, Harmsen, étudiant la muscarine, qui alors était reconnue comme le principe actif de l'amanite-tue-mouches, isole :

- a. une Pilz-toxine ou mycotoxine responsables des désordres nerveux;
- β. une Pilz-atropine ou myco-atropine, ou muscaridine responsable des autres phénomènes observés.

Ce parallélisme établi, qu'il nous soit permis de rappeler ici que, dans son remarquable ouvrage, Oré, en 1877, sans connaître le poison, admettait, pour expliquer les lésions du tube digestif, si manifestes dans l'intoxication par l'Amanita-toxine injectée par voie parentérale, une action trophique du système nerveux et non une action directe irritante.

Pour M. Limousin, la différence de degré des lésions du tractus digestif et du système nerveux s'explique par une différence d'ordre de grandeur des doses de neurotoxine et d'hépatotoxine contenues dans le champignon.

Autrement dit, les masses d'hépatotoxine contenues dans le champignon cuit sont de beaucoup supérieures aux masses de neurotoxine, et le degré des lésions est proportionnel à ces masses respectives.

MOYENS D'INACTIVATION DE L'AMANITA-TOXINE.

D'après les travaux récents, l'Amanita-toxine serait inactivée :

In vitro et *in vivo*, par le mélange (estomac + cerveau) de lapin (Docteur Limousin);

In vitro seulement, par :

- le suc gastrique de mouton;
- les sérums d'animaux immunisés (action *in vivo* plus discutable);
- le sérum anticobra (Docteur Dujarric de la Rivière);
- le sérum antivipère;
- le suc de limaces (émuls, dans eau physiologique) (personnel).

Il serait peut-être intéressant de rechercher l'action des mucines sur l'Amanita-toxine (Professeur Carles).

V. — *Divers éléments de l'Amanite phalloïde.*

Nous résumons ici les travaux de Vogt, assistant de Kobert, et les travaux récents sur la chimie de l'A. phalloïde.

Le suc total du champignon a donné à l'analyse 4 p. 100 de matières fixes, dont $1/5^e$ de cendres, c'est-à-dire 0,8 p. 100, où Vogt a reconnu :

- 1° des chlorures, sulfates et phosphates;
- 2° KOH, NaOH, CaO.

On a caractérisé encore dans le suc :

- 1° un albuminoïde soluble dans H-OH;
- 2° des ferments décomposant l'albumine et un enzyme analogue à l'émulsine;
- 3° un corps de la catégorie des gommes;
- 4° du glucose sous forme de tréhalose (Bouquelot);
- 5° de la choline;
- 6° plusieurs alcaloïdes vraisemblablement;
- 7° Réveil avait signalé un poison volatil et odorant; il ne réussit jamais à l'isoler.

D'après les dernières recherches, il n'y a pas de muscarine dans l'A. phalloïde.

Les poisons phalloïdiens se trouvent situés, en définitive, dans l'Amanita Phalloïdes et ses sœurs (verna et virosa) et vraisemblablement dans Lepiota Helveola, qu'il est prudent

de classer « champignon qui tue ». Les observations cliniques nous y engagent, et en particulier le cas de deux personnes de Décines survenu le 4 octobre 1930 (M. Joserand).

Les poisons phalloïdiens situés dans *Amanita phalloides* se groupent surtout dans la zone sous-cuticulaire. C'est là que le métabolisme cellulaire est le plus intense. Cette considération ne peut donc pas nous étonner. .

Et puisqu'il est question de toxines assimilées par M. Limousin aux toxines microbiennes, parce que, à l'instar de ces dernières, inactivées elles aussi par le formol, qu'il nous soit permis d'émettre quelques idées.

La phalloïde et tous les champignons en décomposition sentent le « cadavre ». Tout le monde le sait !... Les tissus fongiques présentent un vif intérêt pour le biologiste. Ils peuvent, en effet, être mis en parallèle, dans une certaine mesure, avec les tissus animaux (en ce qui concerne leur métabolisme).

Le champignon est un être d'analyse bien plus que de synthèse. Le végétal chlorophyllien tire sa vie du minéral; il fabrique sa matière organique. Le champignon tire la sienne du végétal ou de l'animal; il reçoit. C'est un être « allotrophe » et non autotrophe. Il est ou bien parasite, ou bien saprophyte, ou vit en symbiose ! Son métabolisme cellulaire, offrant la prévalence du catabolisme sur l'anabolisme, peut s'apparenter au métabolisme animal.

VI. — *Conclusions.*

1° La phalline n'intervient pas dans les intoxications alimentaires habituelles, et pour cause ! (thermo-labile à 65° C.).

2° Seule *Amanita*-toxine, substance chimiquement indéterminée, se rend responsable des phénomènes de dégénérescence cellulaire (foie, rate, rein) et doit caractériser par sa présence dans un tissu fongique le champignon mortel.

3° Cette Amanita-toxine elle-même, d'après les derniers travaux de M. Limousin, serait ou devrait être représentée par deux toxines :

a) une hépatotoxine (développée par la chaleur),

b) et une neurotoxine,

respectivement neutralisables *in vitro* et *in vivo* par estomac + cervelles crus de lapin (animal soi-disant immunisé *per os*).

4° Sa dose mortelle ne doit pas être calculée en volume, pour un extrait donné et par voie parentérale (Dujarric de la Rivière), mais en masse de champignon (châpeau) cuit dans les conditions d'intoxication alimentaire et introduit *per os*.

5° Ces toxines phalloïdiques seraient inactivées *in vitro* seulement par :

Sérum antivipère;

Sérum anticobra;

Sérum d'animaux immunisés (expérim.);

Suc gastrique de mouton (?);

et suc de limaces obtenu par macération dans l'eau physiologique à 9 p. 1.000 (personnel).

Les Mucines auraient-elles un pouvoir inactivant ?

CHAPITRE III

PATHOLOGIE

I. — *Le syndrome phalloïdien.*

C'est un syndrome très bien connu, mais peut-être n'est-il pas inutile de le rappeler.

Le début est tardif. Ce qui déroute le malade, qui ne pense déjà plus à ses champignons et qui est très loin de supposer qu'il faille incriminer un repas pris la veille ou l'avant-veille. Par conséquent, dans cette période d'incubation fort longue, de dix à douze heures, rien ne donne l'éveil, rien n'ordonne d'utiles précautions.

Puis, progressivement, s'annoncent les vertiges, les éblouissements, un malaise avec sueurs profuses et une angoisse qui est toujours alarmante et que l'entourage, véritablement « sidéré », ne sait tout d'abord à quoi attribuer.

Une brûlure d'estomac très vive survient. Le foie est gonflé, dur et douloureux; aussi ne peut-on toucher à la région épigastrique sans arracher des cris au patient; celui-ci est recroquevillé et couché sur le côté, en chien de fusil; on court chercher un médecin; mais avant son arrivée, tout se complique : les douleurs épigastriques deviennent atroces, s'irradiant aux hypocondres et aux lombes, suivies de sueurs froides, de crampes, de coliques affreuses.

a) PHÉNOMÈNES DIGESTIFS. — Les vomissements apparaissent, incessants, suivis le plus souvent de diarrhée profuse et

fétide, parfois même sanguinolente. C'est un « véritable syndrome cholériforme », comme l'a écrit Chauvet.

Vomissements et diarrhée engendrent une déshydratation intense qui conditionne elle-même :

1° le facies prostré, l'adynamie;

2° la soif;

3° l'anurie (les urines, rares et foncées, sont le plus souvent absentes;

4° Les crampes musculaires.

L'ictère peut alors apparaître comme dans toute intoxication. Boissons et lait, et souvent mélange (muqueuse plus cervelles) seront vomis aussitôt qu'avalés. Le malade comprime son ventre, très douloureux, surtout au niveau du foie. La température baisse en général, les pupilles sont en myosis, les extrémités froides. C'est qu'aux troubles digestifs se surajoutent des phénomènes nerveux.

b) PHÉNOMÈNES NERVEUX qui ont une grande importance diagnostique et qui sont représentés par :

a. *Des troubles psychiques.* — Ce sont des rémissions, des accalmies, des alternatives de mieux et de pire, qui tour à tour font espérer et désespérer le malade et l'entourage.

Le malade se croit guéri et jure que de sa vie il ne touchera plus aux champignons. « Il faut redouter ces rémissions trompeuses, dit Gillot, car le poison prépare insidieusement son coup mortel. Ces rémissions peuvent d'ailleurs être d'une durée plus ou moins longue (deux jours chez le soldat Lebon cité par le Docteur Carayon (*Gazette des hôpitaux*, 1873), et de plus d'une semaine chez un jeune homme cité par le Docteur Beugnès-Corbeau. »

On peut avoir de la dépression, surtout dans les intoxications par les Amanites bulbeuses; le plus souvent, c'est l'anxiété qui domine, c'est l'angoisse qu'explique la conservation intacte de l'intelligence.

β. *Des troubles sensitifs.* — Phénomènes douloureux et crampes, etc.

γ. *Des troubles sensoriels.* — Myosis le plus souvent, mydriase (rare), bourdonnements d'oreille, hallucinations.

δ. *Des troubles moteurs.* — Crises convulsives et contractions tétaniques des muscles de la mâchoire ou du trismus.

ε. *Des troubles sensitivo-moteurs.* — Crampes douloureuses des muscles.

c) APPAREIL CIRCULATOIRE. — Tachycardie au début, puis bradycardie avec bradyarythmie, tendance à la syncope; cyanose et refroidissements des extrémités.

d) APPAREIL RESPIRATOIRE. — Arythmie respiratoire, la respiration s'embarrasse, devient stertoreuse, irrégulière, et c'est ainsi que le malade succombe, dans un état de stupeur.

e) MODIFICATIONS HUMORALES. — Modifications du sang, hémorragies multiples dues aux altérations du tissu hépatique par l'hépatotoxine. Purpura, fragilité vasculaire. Diminution de la coagulabilité sanguine.

II. — *Formes cliniques.*

Gillot a été conduit à distinguer plusieurs formes cliniques tirées des symptômes dominants qui gravitent autour du syndrome phalloïdien typique que nous venons de décrire.

On doit donc distinguer :

1° *Une forme algide cholériforme.* — Avec prédominance des troubles gastro-intestinaux et de la déshydratation de l'organisme.

2° *Une forme adynamique.* — Le malade s'affaisse subitement : « La femme qui distribuait le lait à ses pratiques, dans un quartier de la ville, s'affaissa tout d'un coup sur elle-même, ne résistant plus à la douleur, vers 10 heures du matin » (Roumeguère). Ou bien, c'est la stupeur glaciale.

3° *Une forme convulsive* (Observation de Dufour, *Gazette de Santé*, 1812) : « Une dent fut cassée pour lui verser dans

la bouche de l'éther sulfurique dont il parvint enfin à avaler un peu malgré les convulsions de la gorge... »

4° *Une forme comateuse* (Observation du Docteur J. Michel, in *Gaz. hebdomadaire de méd. et chir.*, 1876, n° 42) : « Cet homme est apporté dans le coma le plus profond, le plus absolu, à tel point que les gens qui l'apportent veulent le transporter à la morgue. »

5° *Une forme hypnotique.*

6° *Une forme délirante.* — Ces deux dernières se voient surtout dans l'intoxication par l'*Amanita muscaria*.

7° *Une forme avec ictère.* — C'est sur celle-ci que nous voulons insister et c'est pour cette raison que nous l'avons reléguée en fin de liste. Cet ictère, qui apparaît surtout dans les formes lentes de l'intoxication phalloïdienne, devient peu à peu progressif et s'accompagne d'hémoglobinurie; cette dernière est d'ailleurs assez difficile à constater, comme le fait remarquer Chauvet, car les urines sont le plus souvent très rares.

L'état général s'aggrave de plus en plus; ces phénomènes pénibles (crampes, diarrhées, vomissements) se succèdent sans interruption; la mort survient au bout de quatre à cinq jours. Elle peut être différée parfois jusqu'au sixième ou huitième jour, dit Roch, et le malade succombe alors « dans le syndrome de l'ictère grave ».

Cet ictère s'explique très bien, car on sait que la plupart des toxiques minéraux ou végétaux, tels que As, Sb, P, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, etc..., s'arrêtent dans le foie et le désorganisent, sans préjudice de leur action spéciale sur le système nerveux. Par le seul fait du trouble apporté dans les fonctions hépatiques, le sang, qui n'est plus dépuré par ce viscère, charrie alors les matériaux excrémentitiels dont l'action nocive s'exerce à la manière d'un véritable poison : c'est la période toxémique de Jaccoud. Et dans l'empoisonnement phalloïdien, cette auto-toxémie ne peut que renforcer les effets de l'*Amanita* toxine.

Cet arrêt de la fonction dépurative du foie a été dénommée hématoze hépatique.

L'auto-intoxication se produit, non pas uniquement, comme on pourrait le croire, parce que la bile a été d'abord résorbée, mais bien parce qu'elle se fabrique ensuite dans le sang lui-même; en d'autres termes, sa matière première (les scories du sang) n'étant plus utilisée par le foie empoisonne la masse sanguine et, par suite, les tissus.

Voici comment le Professeur Jaccoud explique le mécanisme de l'ictère par suspension hépatique. « Les globules rouges usés qui, à l'état physiologique, sont dissous par le foie pour l'élaboration de la matière colorante de la bile, sont ici dissous dans le sang lui-même; cette dissolution est favorisée par la présence des éléments générateurs des acides biliaires qui ne sont plus éliminés, et elle est démontrée par l'accroissement de l'ictère à un moment où le foie ne fabrique plus de bile et où il ne saurait être question de résorption; le pigment biliaire qui imprègne alors les tissus et les liquides en quantité croissante est le produit de la transformation hétérotopique (qui ne se produit plus au même endroit) de l'hématoglobuline. A l'ictère initial par défaut d'excrétion a succédé un ictère par défaut de sécrétion. »

Nous avons exposé la genèse de l'ictère grave pour démontrer :

1° Que celui-ci résulte toujours d'un arrêt des fonctions du foie;

2° Que cet arrêt fonctionnel reconnaît pour cause l'altération du lobule hépatique;

3° Qu'un certain nombre de toxiques autres que l'*Amanita* toxine sont capables de produire cette désorganisation;

4° Que l'ictère phalloïdien ne peut être attribué à l'action de la phalline qui ne joue là aucun rôle, et pour cause;

5° Qu'à côté de l'hématoze pulmonaire il y a aussi l'hématoze hépatique non moins utile, et que la suppression de

cette dernière suffit à elle seule à expliquer l'ictère et la toxémie consécutives;

6° Enfin, que si l'accumulation des déchets organiques dans le sang a une action plus lente que celle de CO², gaz asphyxiant, les résultats, tout compte fait, n'en sont pas moins redoutables.

III. — *Pronostic.*

D'après Chauvet, la guérison serait exceptionnelle; il évalue à 80 p. 100 la mortalité. Le pronostic est, en général, plus sombre; il faut mettre 90 p. 100, croyons-nous, d'après les statistiques récentes que nous avons consultées.

La convalescence des rescapés est d'ailleurs interminable : des fonctionnaires forestiers ont cité des cas où les malades n'étaient pas remis au bout de plusieurs années et d'autres où les intoxiqués sont restés languissants jusqu'à la fin de leurs jours.

Nous connaissons cependant un cas que nous citerons, et récent, car il date du 31 octobre dernier, où le rescapé s'est remis très vite et n'a, à son dire, gardé qu'un « souvenir désagréable ». Ce qu'il faut retenir, c'est que le pronostic est très sombre, 90 p. 100 de morts; que les rémissions sont trompeuses, et que, si la guérison survient, la convalescence est fort longue.

IV. — *Le diagnostic.*

L'empoisonnement dû à la phalloïde et ses sœurs peut être diagnostiqué sans erreur possible, hélas ! rien qu'à par l'anamnèse.

En effet, les premiers malaises se produisent en général dans les dix ou douze heures (souvent plus que moins) qui ont suivi le repas fatal; dans certains cas, c'est quinze à trente heures après. Nous rapporterons une observation personnelle prise le 31 octobre dernier, dans le quartier Saint-

Michel, et qui nous valut beaucoup de peine, mais encore moins qu'à la police !

Connaissant bien le syndrome, on peut donc faire un diagnostic rétrospectif, et cette considération a sa valeur du point de vue médico-légal ! Qu'on nous permette, au sujet de ces considérations sur le diagnostic, de mettre en parallèle, très succinctement et aussi clairement que nous le pourrons, les divers syndromes des intoxications fongiques, tels qu'on les comprend aujourd'hui :

- 1° le syndrome phalloïdien;
- 2° le syndrome paraphalloïdien ou helveolien;
- 3° le syndrome myco-atropinien ou muscarien;
- 4° le syndrome muscanien chez l'homme ou syndrome sudorien;
- 5° les syndromes résinoïdien, entolomien et tricholomien.

LE SYNDROME RÉSINOÏDIEN.

Soit :

- 1° *Forme du mal de mer* : avec sueurs froides, angoisse, nausées, vomissements, diarrhée;
- 2° *Syndrome cholériforme* : la bonne purge. Mort exceptionnelle.

A ce sujet, rappelons que le groupe des résinoïdes est constitué par des corps instables qui possèdent soit des fonctions Cétone ($= C = O$), soit des groupes à anhydrides d'acides, ces résines âcres ou amères sont contenues dans les Russules et Lactaires, c'est-à-dire les astérosporés. Ces principes, qui ont la saveur du poivre, subissent, du fait de la cuisson, une transformation qui les fait devenir amers.

Ce sont probablement ceux qui produisent l'irritation du tractus digestif à la façon des purgatifs dits drastiques (Agaric blanc).

Nous avons signalé ce syndrome résinoïdien parce qu'il nous semble être intervenu *pro parte* dans l'empoisonnement survenu le 31 octobre 1934, à Saint-Michel.

SYNDROME PHALLOÏDIEN
(*A. phalloides*, *virosa*, *verna*).

Angoisse; dépression.

Début lent et silencieux (douze heures après et plus).

Éblouissements, vertiges, suffocation, intellect intact.

Crampes, vomissements tardifs, diarrhée cholériforme.

Foie gros, très douloureux au toucher.

Pouls petit, lent; hypothermie, extrémités froides.

Accalmies, puis aggravation.

Affaiblissement graduel. Mort, en stupeur, dans le collapsus au bout de plusieurs jours.

Mortalité, 90 à 95 p. 100 (Phalloïde, *virosa*, *verna*).

Convalescence très longue.

État général très compromis.

SYNDROME PARAPHALLOÏDIEN
OU HELVÉOLIEN
(*Lepiota Helveolla*).

Début lent et silencieux de huit à quatorze et à quinze heures).

Intellect intact.

Crampes musculaires générales et continues dans les membres, vomissements, diarrhée.

Sensibilité hépatique sub permanente.

Pouls petit, régulier, moins lent, 50.

Rémissions moins constantes.

Collapsus. Mort (en huit à dix jours).

Mortalité ? (à peu près identique).

Convalescence longue.

SYNDROME MUSCARIEN MYCOATROPINIEN
OU PANTHÉRINIEN (*A. Muscaria* et
A. pantherina).

Ioresse, excitation cérébro-spinale. Troubles de l'intelligence et de la mémoire.

Début brusque et bruyant (une à quatre heures après).

Délire gai ou furieux.

Vomissements précoces; diarrhée séreuse.

Foie normal, insensible.

Pouls régulier. Température normale.

Pas de rémissions.

Guérison en deux ou trois jours.

Mortalité, 20 p. 100. (?)

Pas de séquelles; rétablissement en deux à quatre jours.

SYNDROME MUSCARINIEN OU SUDORIEN
(*Clitocybes*, *Inocybes*).

Salivation extrêmement abondante.

Sudation au visage surtout.

Début brusque.

Oppression, angoisse, congestion à la tête.

Nausées, coliques et gargouillements dans le ventre.

Foie normal.

Pouls accéléré, ralenti ensuite.

Pas de rémissions.

Spasmes des muscles accommodateurs et troubles de la vue (yeux voilés).

Mort rare. Pas de séquelles.

LE SYNDROME ENTOLOMIEN OU LIVIDIEN (dû à l'*Entoloma lividum*).

LE SYNDROME TRICHOLOMIEN (dû au *tricholoma tigrinum*).

Ce sont deux « syndromes cholériformes » et presque jamais mortels (idiosyncrasies !).

Mais si d'un tricholome tigré on garde le plus désagréable souvenir..., il n'en est pas de même du tricholome équestre, le « bidaou » des Landais, qui est vraiment délicieux.

LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE (causé par les gyromitres Pézizes, et certainement par quelques champignons consommés crus).

LE SYNDROME ATRAMENTAIRE OU ANAPHYLACTOÏDE (dû aux Coprins) (les signes cardinaux : éréthisme cardio-vasculaire, congestion et cyanose de la face et du cuir chevelu).

LE SYNDROME D'EXCITATION PSYCHIQUE PURE OU MYCÉTISME CÉRÉBRAL (dû au *Panaeolus*).

LE SYNDROME MUSCULAIRE (convulsif ou gangréneux) ou ERGOTISME (dû à l'ergot de seigle).

Nous n'allons pas ici énumérer toutes les observations relatives aux intoxications phalloïdiennes. Ce serait fastidieux ! Il nous a suffi de les étudier afin de dresser, d'après elles le tableau précédent.

V. — *Diagnostic médico-légal.*

Trois méthodes :

- 1° L'examen du sang;
- 2° Le spectro-diagnostic;
- 3° Le sporo-diagnostic.

1° L'EXAMEN DU SANG. — La Phalline n'existe plus :

Il n'y a pas de modification de la formule leucocytaire.

Il n'y a pas de formes anormales de globules rouges.

Il n'y a pas de modifications appréciables de la résistance globulaire.

Il n'y a pas de moyens de diagnose chimique de l'Amanita-toxine.

L'inoculation à un animal sensible, de sérum d'animal ou d'individu intoxiqué *donnerait-elle quelques tests cliniques en faveur ?*

2° LE SPECTRO-DIAGNOSTIC. — L'année dernière, Henry (de Lyon), a essayé quelques examens spectroscopiques afin de savoir si les toxines extraites de divers champignons vénéneux se révèlent par un spectre d'absorption caractéristique. Nous attendons les résultats de ces intéressantes recherches.

3° LE SPORO-DIAGNOSTIC. — J. Offner a consacré sa thèse en 1905 à cette question médico-légale.

Les spores supportent très bien la cuisson et le passage à travers le tractus digestif sans grandes altérations. L'examen microscopique du liquide gastrique peut révéler des spores qui, par leurs formes, leur couleur, leur dimension, leur motif, peuvent orienter le médecin légiste vers une intoxication fongique.

Ces spores ⁽¹⁾ peuvent, d'ailleurs, être examinées sans préparation spéciale (ou préalablement imprégnées de la solution de Meltzer ou de lactophénol).

Cet examen est le seul qui, à l'heure actuelle, présente un réel intérêt médico-légal.

Rappelons l'enquête scientifique qui fut remarquablement menée au cours de l'Intoxication fongique à Echoisy, près d'Angoulême ⁽²⁾ (1931). M. le Professeur Chelle, de la Faculté de Pharmacie de Bordeaux prouva par le sporodiagnos-

(1) Ces spores sont ovoïdes, sans pores germinatifs, apiculées à la base, aplaties dorsalement, avec « guttules » dans le cytoplasma sans ornementation de la membrane (note de l'auteur).

(2) M. G. Malvesin-Fabre et M. le Professeur Chelle, experts.

tic et l'Anamnèse la nature phalloïdienne de l'empoisonnement.

VI. — *Conclusions.*

1° On ne doit plus parler d'empoisonnement phallinien, parce que la phalline ou Amanita-hémolysine thermolabile n'intervient pas dans les conditions habituelles d'intoxication alimentaire.

2° Doit être appelé champignon mortel tout champignon dont le principe actif est représenté par l'Amanita-toxine ou par un corps similaire qui entraîne infailliblement et dans un temps plus ou moins long et même pour des doses relativement faibles « des manifestations de la dégénérescence cellulaire ».

Donc, quatre champignons mortels :

- a) Amanita Phalloïdes;
- b) Amanita Verna;
- c) Amanita Virosa;
- d) Lepiota Helveola.

3° *Loi de l'intoxication phalloïdienne.* — La gravité de l'intoxication par les Amanites mortelles est en raison directe de la masse ingérée et du temps de l'incubation, en raison inverse de la résistance individuelle de la précocité et du choix de la thérapeutique.

4° Le pronostic est très sombre, 90 p. 100 de morts.

5° Le diagnostic est facile; durée de l'incubation : quatorze à dix-huit heures et plus; l'anamnèse. Rémissions et accalmies.

6° Le diagnostic médico-légal est difficile et doit s'aider de l'anamnèse, du sporo-diagnostic et du mycologue (examen des pieds, chapeaux restant).

CHAPITRE IV

THERAPEUTIQUE DES INTOXICATIONS FONGIQUES

Avant que d'exposer la nouvelle méthode préconisée par le Docteur Limousin, examinons de quelle manière on doit comprendre la thérapeutique des empoisonnements par les champignons en général et selon le syndrome observé.

Quelques notes d'historique et considérations d'ensemble.

Tous ceux, empiriques ou médecins, qui ont essayé de lutter contre les intoxications fongiques, ont compris, dès l'antiquité, qu'il fallait trouver des remèdes répondant à deux indications.

- 1° Atteindre le poison lui-même, c'est-à-dire la cause, d'où les contrepoisons ou antidotes;
- 2° lutter contre les accidents, c'est-à-dire contre les symptômes.

En résumé :

- 1° médication antidotique étiologique;
- 2° médication symptomatique.

Comme pour beaucoup de choses, il fallut souvent déchanter! La mode, qui n'est pas un goût pour ce qui est bon, se fait parfois connaître en thérapeutique et même respecter!

Une thérapeutique de mode, c'est-à-dire dont la seule vertu réside dans l'engouement public, passe plus vite que les roses...

Aussi un maître disparu, sceptique, un peu trop, par expé-

rience, avait-il l'habitude de dire à propos de tout remède nouveau, forcément héroïque, parce que nouveau : « Dépêchons-nous de le donner pendant qu'il guérit ! »

C'est ce qui explique le succès des antidotes que nous allons passer en revue.

Nous exposerons de suite tout l'arsenal thérapeutique dont dispose à l'heure actuelle le praticien qui se trouve en présence d'une intoxication fongique.

Naturellement, le traitement ne saurait être le même dans tous les cas, aussi devons-nous, après l'exposé des considérations générales que nous allons faire, dicter quelle sera la conduite à tenir dans chacun des syndromes signalés, et surtout dans le syndrome phalloïdien.

Une remarque : Nous ne voulons pas nous « emporter » sur telle ou telle thérapeutique, sachant combien est fragile une théorie que l'expérience clinique n'a pas confirmée.

Le traitement des intoxications fongiques varie avec le syndrome observé, mais doit toujours se proposer ce triple but :

- 1° lutter contre le poison en cause;
- 2° lutter contre les effets de poison ou symptômes;
- 3° éliminer le poison de l'organisme.

Pour la clarté de l'exposé, nous étudierons :

- 1° les principales substances médicamenteuses utilisées jusqu'à ce jour;
- 2° la sérothérapie;
- 3° la conduite à tenir suivant le syndrome observé.

I. — *Les divers médicaments destinés à lutter contre le poison, contre ses effets, ou contre les deux à la fois.*

A. — CONTRE LE POISON : ACTION PAR NEUTRALISATION OU ANTIDOTISME.

1° *Le vinaigre*. — Connu dès l'antiquité. Apicius le signale. Plus près de nous, Poulet, puis Orfila et, en 1852, Gerard le

recommandent dans un but prophylactique. Son action n'est certainement pas contre les principes résinoïdiens (fonction cétone et anhydrides d'acides), mais il ne saurait avoir d'effet contre l'Amanita-toxine, qui résiste à l'action des acides forts non en ébullition.

D'ailleurs, l'utilité qu'il peut avoir *in vitro* le rend dangereux *in vivo*, puisqu'il faciliterait la libération, plus rapide et plus abondante, des poisons fongiques dans le tube digestif.

« ... Une quantité mortelle d'Amanite tue-mouches ayant été introduite dans l'estomac, si on administre le vinaigre, la mort est plus rapide. » (Orfila.)

2° La solution iodo-iodurée de Boudier, autrefois employée, n'est pas encore tombée définitivement dans l'oubli. Le Docteur Boudreau l'emploie toutes les fois qu'il en a l'occasion..., même dans les colibacilloses. M. Groz-Dross, l'industriel bordelais très connu et très amateur de champignons, nous disons mycologue très averti, bien qu'il s'en défende par modestie, nous a signalé un cas d'intoxication fongique vraisemblablement phalloïdienne survenu en Suisse et traité par un médecin ami de sa famille à l'aide de la solution iodo-iodurée. Nous aurions souhaité que cette observation nous fût communiquée plus tôt.

L'iode agirait donc par son action lymphagogue et faciliterait peut-être dans une faible mesure l'élimination du poison par hypersécrétion généralisée.

Elle n'est, à notre avis, d'aucune utilité.

3° L'atropine (sulfate neutre à la dose de 0,5 à 1 milligramme, c'est le sel le plus énergique et celui dont l'action est la plus prolongée).

Cet alcaloïde de la belladone a des effets pharmacodynamiques diamétralement opposés à ceux de la muscarine. C'est Schmiedeberg, de Strasbourg, qui, en 1870, signala le premier cet antidotisme. C'est une question fort intéressante que celle de l'emploi de l'atropine dans les intoxications

longiques. Pour Chauvet : « Tous les mycologues ont été unanimes à reconnaître que l'atropine avait toujours paru aggraver la situation. »

Le Roy, dans sa thèse de Lyon, 1912-1913 : « Les propriétés expérimentales de la muscarine sont inverses de celles de l'atropine. C'est en se basant sur cet antagonisme expérimental des deux alcaloïdes que l'on avait préconisé l'emploi de l'atropine dans l'empoisonnement muscarinien. Cette méthode théorique doit être abandonnée à cause des résultats pratiques peu encourageants et des plus discutables qu'il a donnés. »

Par contre, dans un petit manuel de 1913, nous lisons sous la plume d'un agronome : « Le remède de choix, c'est l'injection de sulfate neutre d'atropine à la dose de 1 milligramme. Seule, cette médication énergique est susceptible de rendre possible la guérison. » L'auteur préconise aussi le vomitif classique. Halte-là!... il s'agit d'un agronome..., et à chacun son métier, n'est-ce pas!

Ce qu'il faut savoir et ce que nous savons bien aujourd'hui, c'est qu'il y a des cas où l'atropine est un poison et d'autres où c'est un contre-poison souverain.

(C'est toute la question des intoxications par les barbituriques, par exemple qui s'impose à notre mémoire. Traitement de l'intoxication par le gardénal à l'aide de la strychnine). Nous ne voudrions vexer personne, mais nous lisons quelquefois un de nos confrères très distingué d'ailleurs, qui nous laisse croire, nous inspirant ainsi de l'indulgence, que poison plus poison dans l'économie donne deux poisons!

Lorsque Stephen, Chauvet et Leroy s'élèvent contre l'emploi de l'atropine, ils ont en vue l'empoisonnement par les Amanites (*muscaria* et *pantherina*) et lorsque Leroy dit « empoisonnement muscarinien », il faut entendre empoisonnement par *A. muscaria* ou muscarien, par *A. pantherina* ou mycoatropinien, ou pantherinien. Nous savons maintenant, et à ce sujet rappelons notre tableau, distinguer le syndrome muscarinien du syndrome muscarien.

Pourquoi donc myco-atropinien? Parce qu'on s'est rendu compte que le principe actif des Amanites non mortelles était une substance peu connue, mais se rapprochant tellement de l'atropine par ses effets physiologiques sur l'homme qu'on lui a donné le nom de myco-atropine (Pilz-atropin).

Par conséquent, on conçoit que le sulfate d'atropine, dans ces cas, agisse comme synergique, et non comme antidote, et il est alors exact de dire que poison + poison = 2 poisons, ou que l'on donne un poison à des empoisonnés. L'emploi de l'atropine est également contre-indiqué dans les empoisonnements par les Amanites phalloïdes et d'une façon générale, dans les intoxications fongiques qui n'ont pas la muscarine pour principe causal dominant.

R. Henry (de Lyon) a obtenu expérimentalement chez le cobaye intoxiqué par la muscarine « de véritables résurrections ».

Donc atropine :

Indiquée dans l'empoisonnement par la muscarine ou par Clitocybes et Inocybes.

Contre-indiquée dans l'intoxication par l'A. pantherina et l'A. phalloïdes.

4° *La pilocarpine*. — Antidote de la muscarine, mais dont l'action est bien inférieure à l'atropine.

Comme antidotes de la muscarine, donnons encore : pitu-ria, digitaline, calabarine, ergotine, hyosciamine, caféine, spartéine, adrénaline.

B. — CONTRE LE POISON : ACTION PAR FIXATION.

Certaines substances auraient la propriété non pas de neutraliser la toxine, mais de l'empêcher de diffuser et de faciliter son élimination en la fixant par adsorption.

1° *Le tannin*. — Il précipite les alcaloïdes et les fixe. De plus, c'est un antidiarrhéique et un hémostatique. On ne l'emploie plus aujourd'hui.

2° *Le charbon*. — Il a des affinités pour les alcaloïdes.

Il fixe un grand nombre de sels et absorbe les gaz intestinaux.

Il agit dans les empoisonnements du type pantherinien (obs. de MM. Dolmier et Oliveau, *Bull. de la Soc. mycol. de France*, fasc. 2, 1922).

Action nulle envers l'Amanita-toxine (obs. Kychener, Saint-Chauvet).

Si le charbon n'est pas utile, il ne nuit pas, et c'est beaucoup (*primum non nocere*).

3° *Abcès de fixation*. — Notre maître le Professeur Carles, de Bordeaux, a montré « que non seulement dans le pus des abcès on pouvait mettre en évidence des germes pathogènes, mais encore des substances toxiques comme Pb, Hg, Sb, dans les intoxications par ces éléments ».

Cette méthode n'est plus employée. Elle est très discutable. C'est une affaire entendue! Cette méthode, si l'on veut bien se donner la peine de consulter les statistiques (empoisonnement de Treveux, la mortalité par A. phalloïdes serait abaissée de 88,6 à 15 p. 100.

Enorme! Mais un vieil air doucement sceptique nous revient à l'esprit : « Il y a deux façons d'altérer la vérité, le mensonge et... la statistique. »

De tout ce qui précède on doit retenir l'atropine dans l'intoxication par la muscarine.

C. — CONTRE LE POISON : ACTION PAR ÉLIMINATION :

Pas de vomitifs, purgatifs surtout (huile de ricin), diurétiques, saignée dans les cas graves et sérum artificiel.

D. — CONTRE LES EFFETS DES POISONS ET LES POISONS EUX-MÊMES.

La médication symptomatique est familière à tous les médecins, qui doivent retenir qu'elle joue un grand rôle dans le traitement des empoisonnements par l'Amanite phalloïde.

La saignée (200 à 800 grammes) dans les cas graves.

La sérothérapie.

Ces deux médications font partie des *dominantes thérapeutiques* des intoxications par la phalloïde.

Elles ont pour effet :

1° De diluer les toxines;

2° De rehydrater l'organisme,

et pour conséquences :

a. D'apaiser la soif;

β. D'élever la tension artérielle;

γ. D'élever la masse sanguine;

δ. D'élever la diurèse;

ε. D'apporter des sels nouveaux.

3° De neutraliser les toxines dans le cas seulement du sérum spécifique.

Sérothérapie spécifique.

On chercha depuis longtemps à trouver un sérum antitoxique par mithridatisation des animaux. Citons les recherches de Calmette (1897), de Claisse, de Pellegrini, de Radais et Sartory, de Oliviero (sur le mouton), de W. Ford (sur le cheval).

Enfin, en 1929, M. Dujarric de la Rivière, de l'Institut Pasteur, fabrique un sérum antiphallinique utilisé de nos jours, mais de plus en plus rarement, dans les intoxications par les Amanites mortelles.

SÉRUM ANTIPHALLINIQUE.

Action préventive considérable : mise en évidence par les expériences sur les animaux. Injecté dans les deux heures à un animal qui a reçu quatre doses mortelles, il en neutralise les effets.

Action curative, qui paraît non douteuse.

Les observations que nous citons en font foi :

1° Observation de Bordeaux par les Docteurs Secousse et Paul Petit (1925);

- 2° Observation du Docteur Rayel (*Presse médic.*, A. phalloïdes, 14 oct. 1925);
- 3° Observation du Docteur Martin-Sans, Laporte et Fabre, de Toulouse (Am. phalloïdes); (*Bull. de la Soc. de mycol. de France*, t. XLIII, 1926);
- 4° Observation du Docteur Bonnet, de Tarare (A. phalloïdes?) (oct. 1926);
- 5° Observation du Docteur Lelong (Mans);
- 6° Observation du Docteur Dujarric de la Rivière;
- 7° Observation des Docteurs F. Martin-Sans et Dupin (*Bull. de la Soc. de mycol. de France*, t. XLVI, fasc. 1, 1929).

Sur 12 cas traités, 2 échecs.

Sur 10 cas traités, 10 guérisons.

S'agissait-il toujours de l'Amanite phalloïde. Sans doute ?

L'intérêt de la plupart de ces communications est qu'elles concernent des empoisonnements collectifs dans lesquels le médecin, ne possédant que peu de sérum, n'a pu soigner que les cas les plus graves. Conditions qui donnent à la thérapeutique la valeur d'une véritable expérimentation.

« Le sérum doit être administré très tôt par voie sous-cutanée ou intramusculaire, à dose minima de 40 cm³ (2 flacons), mais il n'y a aucun danger à employer des doses élevées, et il ne gêne en rien la mise en œuvre des moyens thérapeutiques habituels. »

Nous n'avons pas ici à condamner ni à imposer cette méthode thérapeutique. Qu'il nous soit permis de constater que M. Dujarric de la Rivière lui-même n'est plus si enthousiaste, puisque, dans un livre paru le mois dernier : *Les poisons des Amanites mortelles*, après avoir insisté tout spécialement sur la valeur préventive de son sérum antiphallinique, de préparation difficile et coûteuse, il rapporte quelques-unes de ses recherches sur l'emploi de sérum antivipère et anticobra comme moyens d'inactivation des toxines phalloïdiques.

Cette dernière médication nous conduit donc à exposer et à étudier la nouvelle méthode thérapeutique du Docteur Limousin.

II. — *La nouvelle méthode du Docteur Limousin.*

Réclame à grands tapages dans les journaux ! La presse n'est décidément pas indulgente pour M. Dujarric de la Rivière, puisqu'on relève, au hasard des lectures, des petites trouvailles comme celle-ci : « Divers sérums (qu'on ignore...) donnèrent parfois un peu d'espoir, vite déçu... Or, le 24 mai 1932, une modeste communication, en apparence, fut présentée à l'Académie : une feuille quelconque de papier à lettre suffirait pour la recopier. C'était tout simplement l'annonce d'un remède (simple et à la portée de tous) permettant de neutraliser les effets de toxines des champignons les plus vénéneux... »

Qui parle ainsi ? Le *Moniteur clermontois*, et à sa suite... toutes les gazettes de France.

Nous avons écrit au Docteur Limousin, qui ne s'est pas étendu, comme nous le désirions, outre mesure sur sa méthode. Une très courte lettre nous renvoie au *Siècle médical* du 1^{er} août 1933, qui relate *in extenso* les deux communications faites le 15 septembre de la même année sur les intoxications par les champignons vénéneux et les moyens de les combattre.

La première résume une série de recherches expérimentales ayant démontré que l'Amanite phalloïde cuite agit sur le chat (animal sensible) par deux poisons différents : une hépatotoxine et une neurotoxine, sur lesquelles nous nous sommes suffisamment étendu au chapitre de la toxicologie d'*Amanita phalloides*.

La deuxième communication est relative aux divers procédés préconisés pour lutter contre les accidents dus aux champignons vénéneux.

Les autres communications du même auteur sont les suivantes :

« Contribution à l'étude médicale des toxines de l'Amanite phalloïde ». 64^e Congrès des Sociétés savantes, tenu à Clermont-Ferrand en 1931.

« Essai thérapeutique au cours des intoxications par l'Amanite phalloïde ». Ac. de méd., mai 1932.

Ajoutons, enfin, un article paru dans la *Presse médicale* du 9 novembre 1932.

A. *Quelle est cette méthode thérapeutique ?*

B. *Quels sont ses résultats ?*

C. *Quelle est sa genèse scientifique, c'est-à-dire son fondement expérimental ?*

Telles sont les différentes questions auxquelles il sied de répondre.

A. — LA MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE.

Faire consommer au malade aussitôt que possible un mélange finement haché et cru de sept cervelles et trois estomacs de lapins domestiques fraîchement tués (l'estomac est débarrassé de son contenu par essuyage seulement; ne pas le laver).

En cas de vomissements empêchant (ce qui est la règle !) l'absorption du mélange : potion de Rivière ou succion de fragments de glace.

Rejeter l'emploi de l'eau chloroformée en raison de l'affinité de l'hépatotoxine pour le foie. Ses effets viendraient s'ajouter à ceux du poison.

Ne pas donner de foie cru ou d'extraits hépatiques aux malades dans les premiers jours, car le foie cru a l'air d'inactiver le mélange antitoxique (estomacs + cervelles). Il est préférable de donner une dose massive en une seule fois et non par doses fractionnées, car M. Limousin pense qu'il y a fixation au niveau de la porte d'entrée... ces toxines ne diffusant que très lentement dans l'organisme.

En résumé, il faut retenir deux points dominants dans cette thérapeutique, à savoir :

Il y a un intérêt primordial à agir vite, étant donnée la rapidité avec laquelle les lésions hépato-rénales se constituent;

Il y a intérêt à donner d'emblée une dose massive (7 cervelles + 3 estomacs) du mélange cru non lavé, essuyé seulement.

B. — LES RÉSULTATS.

Les observations communiquées à M. Limousin lui-même par divers médecins ayant eu des succès avec sa méthode se trouvent consignées : d'une part, dans la *Presse médicale* du 9 novembre 1932; d'autre part, dans le *Siècle médical* du 15 septembre 1933.

Soit (in *Presse médicale*, 9 nov. 1932) :

Obs. I (de l'auteur lui-même);

Obs. II (de l'auteur lui-même);

Obs. III (du Docteur de Sauveterre-de-Béarn);

Obs. IV (du Docteur Marcel Duvernoy, de Valentigney [Doubs]).

et (in *Siècle médical*, 15 sept. 1933) :

Obs. V (juin 1933 : du Docteur Bache, de Sos [Lot-et-Garonne]).

Nous rapportons ici une observation où la thérapeutique du Docteur Limousin s'est révélée efficace et supérieure au sérum antiphallinique de Dujarric de la Rivière.

Nous rapporterons à la suite une observation personnelle où la même thérapeutique fut impuissante.

OBSERVATION I.

(Cette observation est prise dans la *Presse médicale*
du 9 novembre 1932.)

Famille G..., sujets serbes; cette famille se composant de quatre personnes : le père, 56 ans; la mère, 56 ans; une fille, 26 ans; un fils, 24 ans, absorbent, le 6 septembre 1931 au soir, un plat de champignons cueillis dans l'après-midi du dimanche par le père (ce malade, à qui nous avons montré des amanites phalloïdes fraîches les a reconnues comme étant les mêmes champignons qu'il avait cueillis et consommés avec sa famille).

La nuit qui suit le repas est normale pour tous; le lendemain matin lundi, tous les quatre présentent quelques prodromes (céphalée, état nauséux peu accentué). Le père et le fils se rendent à leur travail comme d'habitude, mais à 3 heures de l'après-midi apparaissent des vomissements et de la diarrhée chez ces quatre personnes.

Le médecin de la localité, le Docteur Théodat, d'Auzon (Haute-Loire), est appelé; il diagnostique une intoxication fongique et décide le transfert à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand, où ils arrivent le lendemain matin, mardi 8 septembre.

Ils présentent tous les mêmes symptômes, lucidité complète, vomissements et diarrhée incessants avec coliques, foie douloureux à la palpation, légèrement augmenté de volume, et léger subictère, cyanose et refroidissement des extrémités; les yeux sont cernés, le pouls rapide.

La fille, âgée de 26 ans, qui présente les phénomènes les plus accentués, meurt le lendemain mercredi, malgré l'injection de sérum antiphallinique.

Prévenu à ce moment-là de la présence de ces malades, du décès de l'un d'eux, de la cause et de la gravité de leur état, nous avons décidé de tenter de neutraliser les toxines qui pourraient subsister encore à l'état libre dans leur tube digestif, par le mélange estomac et cerveau de lapin frais.

Les trois malades absorbent donc chacun, dans la journée du mercredi, le mélange :

Cervelles fraîches de lapin	7
Estomacs frais broyés de lapin	3

Une heure après l'absorption de ce mélange, nous avons constaté chez ces trois malades un arrêt des coliques et une régression des signes de gastro-entérite; en particulier, ils ont conservé le mélange et aucun d'eux n'a vomi.

Devant l'amélioration de l'état général constatée le lendemain matin, nous avons pensé qu'il serait urgent de faire absorber aux malades du foie cru pour tâcher de suppléer, dans une certaine mesure, à l'insuffisance hépatique qui devait se produire rapidement, selon nos prévisions, en comparaison avec les accidents similaires observés chez les animaux intoxiqués expérimentalement.

Nous avons fait ingérer aux malades 150 grammes environ de foie de veau écrasé. Le résultat fut contraire à nos prévisions. Les coliques reprirent avec la diarrhée et il fallut l'absorption d'une nouvelle dose du mélange cervelle + estomacs pour les calmer définitivement (1). Une (2) expérience sur l'animal confirme du reste cette action empêchante du foie sur le mélange estomac + cervelle de lapin.

Un chat ayant pris :

Phalloïde chauffée : 10 grammes;

Estomac + (foie de lapin, 30 grammes) : 100 grammes;

Cervelles de lapin : 60 grammes,

est mort en deux jours, avec les mêmes signes d'intoxication et les mêmes lésions histologiques que les témoins, qui n'avaient consommé que la même dose de champignons.

Par contre, ces malades ont bien supporté, et vraisemblablement avec profit, des injections sous-cutanées, quotidiennes, d'un extrait polyvalent désalbuminé et délipoidé de foie, de rate, de rein et de surrénale.

(1) N'était-ce pas une de ces rémissions trompeuses si fréquentes dans l'intoxication par *A. phalloides*?

(2) Une ?

Ces malades ont quitté le service, guéris, au bout d'une semaine, et ultérieurement n'ont présenté aucune complication.

L'autopsie de la fille aînée, décédée trois jours après l'absorption du repas toxique, nous a montré une dégénérescence avec nécrose des cellules hépatiques tout à fait comparables aux lésions observées dans les mêmes conditions chez le chat.

De cette observation, il faut retenir :

1° La grande masse du mélange antitoxique que les malades ont eu le « bonheur » de garder;

2° L'action paradoxale d'un extrait de foie (due, d'après M. Limousin, aux lipoïdes et albumines, ce qui est en contradiction avec les recherches récentes du Docteur Dujarric de la Rivière sur le pouvoir inactivant *in vitro*, vis-à-vis des toxines de la phalloïde, du sérum antivipère et anticobra; de même, notre émulsion de limaces!);

3° L'infériorité du sérum antiphallinique,

4° ... le résultat final.

OBSERVATION II (Personnelle).

Le 31 octobre 1933, survenait, à Bordeaux dans le quartier Saint-Michel, une intoxication fongique, qui devait causer la mort du chef de famille et dégénérer en affaire criminelle!

Famille C..., se composant de deux enfants (une fille et un garçon de 12 et 17 ans), du père, âgé de 40 ans, de la mère, âgée de 30 ans.

Le 31 octobre, dans l'après-midi, M. C... part, en compagnie d'un ami, sujet espagnol habitant La Bastide, à la cueillette des champignons. A Pessac, la récolte est bonne, et les deux amis, heureux de leur promenade, reviennent à Bordeaux. Mme C... apprête les délicieux cryptogames pour le repas du soir. L'ami espagnol est obligé de partir et cède sa place à un deuxième ami de la famille, M. S..., que nous eûmes la chance, quelques jours plus tard, de rencontrer dans le service de M. le Professeur Dupérier, où il avait été admis comme malade (c'est de lui que

nous tenons les détails de cet empoisonnement...; quant à la thérapeutique, nous la tenons de M. le Docteur Lapeyronnie).

Le dîner est copieux, les champignons sont mangés à la Bordelaise, et l'on se régale. Mais, contrairement à ce que raconte *la Petite Gironde*, les enfants et la mère ne goûtèrent pas aux champignons. Nos deux hommes se quittent joyeux et « bénaises ». La nuit se passe sans incident. Ce n'est que vers le soir (20 heures) que M. C... est pris de violentes coliques avec vomissements et diarrhées incessants. On court chercher le médecin (Docteur Lapeyronnie), qui, par l'anamnèse et la durée de l'incubation, diagnostique aussitôt une intoxication fongique de nature phalloïdienne.

Le pouls du malade est rapide, les yeux sont cernés, les extrémités froides.

On exécute sur-le-champ deux lapins, puis un troisième et on fait avaler le mélange, qui est aussitôt rejeté qu'avalé. On recommence. Le malade garde le mélange, mais meurt dans l'après-midi sans que rien n'ait pu le calmer.

Quant à M. S..., ce n'est que le matin du 1^{er} novembre qu'il est pris de malaises (céphalées, état nauséux et diarrhées fréquentes, quelques vomissements. Apprenant la mort de son ami, il se fait hospitaliser sur les conseils de son médecin.

M. S... a reçu également le mélange (muqueuse gastrique + cervelles de lapin) qu'il a rejeté par deux fois, après l'avoir gardé environ un quart d'heure. Examiné par l'interne M. Barroux, le malade présente un léger état de dépression, un pouls petit et rapide, le foie peu augmenté de volume et légèrement douloureux. Huile de ricin (30 grammes) et lavement huileux sont administrés de suite, ainsi qu'une injection de 10 cm³ d'huile camphrée.

Le lendemain, tout est rentré dans l'ordre. Le malade est cependant fatigué. Il sort de l'hôpital huit jours après définitivement guéri et n'ayant conservé, nous dit-il, qu'un « souvenir désagréable ».

Il s'agissait bien, en ce qui concerne M. C..., d'Amanite phalloïde. Chargés avec M. G. Malvesin-Fabre de l'enquête, nous ne trouvâmes plus que deux pieds de Russules restés là

par hasard. M. S... nous paraît avoir fait surtout un syndrome résinoïdien, à forme « cholérique », malgré la longueur de l'incubation qu'on est en droit de nous objecter. Il y a eu sans doute intrication des deux syndromes ?

L'enquête s'arrêta là... en ce qui nous concerne..., puisque Mme C..., femme du défunt, ne voulut pas qu'on fasse d'autopsie.

C. — GENÈSE EXPÉRIMENTALE DE LA MÉTHODE.

C'est en partant de la vérification expérimentale de l'immunité naturelle de certains animaux de laboratoire (lapin) vis-à-vis des poisons de la phalloïde et de la transmission de cette immunité à certains animaux sensibles (chat) que le Docteur Limousin a créé sa nouvelle méthode thérapeutique. Voici brièvement résumés quelques faits expérimentaux à ce sujet (3) :

« Si nous introduisons dans l'estomac d'un lapin une certaine quantité d'Amanite phalloïde crue ou cuite (A. phalloïde cuite à 120° — 20') :

10 grammes dans la première expérience;

20 grammes dans la deuxième expérience,

le résultat fourni par ces deux expériences montre que le lapin supporte par la voie digestive et sans accidents des doses de champignons toxiques considérables, qui constituent des tests largement suffisants pour nous rendre compte de l'immunité naturelle du lapin.

» Si, au contraire, nous faisons absorber à un chat 10 grammes d'Amanite phalloïde cuite, le chat succombe en quarante-huit heures avec des signes de gastro-entérite extrêmement violents.

» Si nous injectons sous la peau d'un lapin 0 cm³ 5 de suc

(3) Prière de revenir aux sources, LXIV^e Congrès des sociétés savantes. *Siècle médical*, 15 sept. 1932.

d'Amanite phalloïde obtenu par simple expression de la plante, puis chauffé à 120 degrés (4), le lapin meurt en trente-six heures environ.

» Les lésions histologiques chez ce dernier se manifestent surtout au niveau du foie, il y a nécrose brutale massive des cellules hépatiques. Nous trouvons, du reste, les mêmes lésions hépatiques chez le chat intoxiqué par l'Amanite phalloïde introduite par voie digestive.

» Chez le lapin qui absorbe sans dommage le champignon cuit, il ne s'agit pas d'un simple phénomène de barrière empêchant l'absorption au niveau de la muqueuse gastrique, mais bien d'un phénomène de neutralisation spécifique.

» En effet, cette neutralisation peut être transmise en dehors de l'organisme du lapin.

» Si nous faisons ingérer à un chat un mélange d'estomacs crus de lapin et d'Amanites phalloïdes cuites, les phénomènes que nous allons observer seront tout différents des accidents produits chez le chat par ingestion de la seule Amanite phalloïde cuite; le chat est encore tué, mais la mort ne se produit plus qu'au bout de six jours, avec des signes cliniques tout à fait différents.

» Au lieu de la gastro-entérite aiguë et précoce, nous observons seulement à partir du troisième ou quatrième jour des accidents d'ordre nerveux avec spasmes et rigidité musculaire (5); la mort se produira vers le sixième jour, mais nous ne retrouverons plus les lésions de nécrose de la cellule hépatique. Le chat est mort intoxiqué par un autre poison à électivité nerveuse que l'estomac du lapin n'a pu neutraliser (6).

» Mais si cette neurotoxine, qui n'est pas neutralisée par

(4) Nous avons préféré utiliser une grande dilution de notre suc dans de l'eau physiologique (voir préparation personnelle de l'extrait), afin d'éviter les accidents très fréquents d'anaphylaxie quand on injecte le poison par voie parentérale.

(5) Nos lapins, quoique ayant ingéré l'A. phalloïde cuite, meurent aussi avec phénomènes nerveux prédominants.

(6) Ce n'est là qu'une hypothèse de l'auteur... (notes personnelles).

l'estomac de lapin et qui, par conséquent, traverse son tube digestif, ne produit aucun trouble chez ce dernier, il est vraisemblable que le système nerveux du lapin est naturellement immunisé contre le deuxième poison. »

» Cette immunité nerveuse peut, elle aussi, être transmise au chat.

» Faisons, en effet, consommer à ce dernier un mélange d'Amanite phalloïde cuite, d'estomacs crus et de cervelles crues de lapin, le chat survit. C'est donc que, d'une part, l'hépatotoxine du champignon a été neutralisée par l'estomac de lapin, et, d'autre part, que la neurotoxine a été neutralisée par la cervelle...

» Si nous donnons à consommer à un chat de l'Amanite phalloïde crue, le chat meurt tardivement (six jours) avec des phénomènes nerveux. Si nous injectons 0 cm³ 5 de suc d'A. phalloïde pris dans la même ampoule, pour plus de rigueur, mais l'un recevant du suc frais, l'autre le même suc après chauffage à 120 degrés, le lapin qui a reçu le suc frais survit sans incident, le lapin qui a reçu le suc chauffé meurt en vingt-quatre heures avec nécrose hépatique caractéristique. L'hépatotoxine est donc développée par le chauffage. »

Que conclure de tout ce qui précède ?

- 1° Le lapin jouit vis-à-vis de la phalloïde cuite ingérée d'une immunité digestive manifeste.
- 2° Le chat est sensible vis-à-vis du poison.
- 3° Le lapin est sensible par voie sous-cutanée.
- 4° Le mélange muqueuse gastrique + cervelle du lapin jouit d'un pouvoir de neutralisation spécifique *in vivo* et *in vitro*.
- 5° Cette neutralisation peut être transmise en dehors du lapin, au chat par exemple.
- 6° L'estomac ne suffit pas à neutraliser le poison, car le chat meurt de phénomènes nerveux en six jours.
- 7° S'il existe des phénomènes nerveux, c'est qu'il y a action manifeste d'une neurotoxine.

8° Même raisonnement pour la neurotoxine que pour l'hépatotoxine : la masse cérébrale doit inactiver la neurotoxine.

9° Pour inactiver le poison en totalité, qui se compose de deux toxines : une hépatotoxine développée par la chaleur est une neurotoxine, il faut employer le mélange (muqueuse gastrique + cervelles), etc.

La thérapeutique est née de ces expériences, de ces hypothèses et de ce raisonnement.

Il serait vain de prendre une à une ces considérations et de les critiquer théoriquement... ça nous serait chose facile... il est préférable de les critiquer par l'expérience.

En ce qui nous concerne, nous pensons que tout cet édifice expérimental est à reprendre.

Nous avons été obligé de nous limiter à la critique d'une prémisse qui nous paraît importante : le lapin est insensible à l'Amanite phalloïde cuite ingérée.

Nous démontrerons, avec clichés à l'appui, que non seulement le lapin est sensible aux poisons de la phalloïde cuite, mais qu'il meurt, malgré la voie buccale prise comme voie d'accès, non pas avec un syndrome de gastro-entérite et des rémissions, mais surtout avec un syndrome nerveux manifeste.

Les hypothèses d'hépatotoxine et de neurotoxine nous paraissent critiquables étant donnée la discordance clinique, physiologique et histopathologique. Nous serions personnellement tenté d'admettre qu'il n'existe qu'un seul et même poison : Amanita-toxine qui se fixerait en quantités très inégales sur le système digestif d'une part et le système nerveux d'autre part.

III. — *Indications thérapeutiques selon le syndrome observé.*

1° *Syndromes résinoïdien, tricholomien, Entolomien, mycetisme, syndrome atramentaire* (responsables : russules, tricholome tigré, entolome livide, panaculus).

Vider le tube digestif.

Médication symptomatique.

2° *Syndromes muscarien, myco-atropinien, panthérinien* (responsables : Am. muscaria, A. pantherina).

Mêmes indications.

Saignée de 200 grammes.

Sérum artificiel.

Charbon et abcès de fixation.

Mais surtout PAS D'ATROPINE; ce serait donner du poison à des empoisonnés.

3° *Syndrome muscarinien ou sudorien* (responsables : Inocybes et Clitocybes et non A. muscaria).

Traitement symptomatique très réduit.

Traitement spécifique : L'ATROPINE (sulfate neutre, injection sous-cutanée de 1/4 à 1/2 milligramme).

4° *Syndrome phalloïdien*. — Le plus important parce que le plus grave. Voici ce que nous proposons :

a) *Ce qu'il ne faut pas faire* :

Surtout ni grog, ni cordial, ni élixir (l'alcool dissout les toxines et en facilite l'absorption).

Pas d'atropine. Pas de vomitifs.

b) *Ce qu'il faut faire*. — Un traitement symptomatique étendu :

Réchauffer le malade (bouillottes, couvertures).

Cataplasmes laudanisés.

Lavage d'estomac (tube de Faucher; s'il n'y en a pas : tube de caoutchouc, d'un bock par exemple, et n'importe quel entonnoir !).

30 grammes d'huile de ricin (de préférence aux sels, qui dissolvent les toxines).

Lavements d'eau chaude. Sparto-camphre. O₂ en inhalation, en injection même. Potion de Rivière.

Saignée abondante (600 à 800 grammes). Transfusion, si possible, et injection intraveineuse de sérum artificiel.

Puis association de :

Sérum antiphallinique (40 cm³ intramusculaire au minimum)

et mélangé (7 cervelles + 3 estomacs) cru, non lavé, essuyé seulement, bien broyé et mélangé, soit à de la confiture, soit à du miel.

Faire ingérer le plus tôt possible et en totalité. Ne pas ajouter d'extrait de foie.

Essayer de calmer les vomissements, comme il est indiqué précédemment.

C'est au médecin d'agir vite et énergiquement. Le succès dépend de ces deux facteurs.

IV. — *Conclusions.*

Que voilà bien des résultats contradictoires! Certaines intoxications fongiques ont guéri toutes seules!

D'autres ont guéri à l'aide de moyens thérapeutiques fort-simples : saignée, injection de sérum artificiel et lavage d'estomac (Buret, Jacob, Professeur Muratet).

D'autres ont guéri avec du sérum antiphallinique.

D'autres ont guéri avec le mélange antitoxique (estomacs + cervelles) de lapin.

D'autres n'ont guéri par aucun des moyens connus.

Question de terrain? Question de thérapeutique?... Les deux vont de pair. Et la médecine n'est pas chose aisée.

Nous ne désirons pas nous montrer trop sceptique à l'égard des diverses thérapeutiques préconisées dans l'empoisonnement phalloïdien...

Nous ne voulons pas faire le procès de toutes les thérapeutiques, et en particulier de celle du Docteur Limousin...

Qu'il nous soit permis de remarquer qu'elle n'a pas toujours donné d'heureux résultats (empoisonnement de Bordeaux, 1933, Saint-Michel).

Les insuccès d'une thérapeutique sont pour nous les seuls capables d'en juger la valeur.

Quoi qu'il en soit, il sied de recourir à cette médication nouvelle; il est même prudent d'y recourir. Le seul désavantage qu'elle présente est qu'elle est difficile à faire admettre à un estomac en « rébellion » ! M. Limousin rééditera-t-il un jour le geste du Docteur Oliviero, qui « hocha la tête d'un air bien désabusé » lorsque le Docteur Buret lui demanda son opinion sur le sérum antitoxique des phalloïdes. (M. Dujarric de la Rivière ne semble pas avoir été aussi loin dans la voie du renoncement!)

En tout cas, dans cette hypothèse de faillite, d'autres se mettront encore à chercher, afin de trouver ce... qui était perdu!

Mais ceci n'est pas une raison pour perdre courage, et remercions M. Limousin d'avoir entrepris une tâche aussi ingrate et de s'être mis ainsi au service du bien public. Le temps jugera

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE V

DE L'EXPERIMENTATION

1° Nous avons récolté, en compagnie d'un mycologue, *spécialiste du genre*, l'Amanite phalloïde ayant servi à nos expériences.

2° Nous avons contrôlé la sensibilité de l'animal choisi vis-à-vis des toxines phalloïdiques.

3° Nous avons utilisé la voie entérale afin de nous situer dans les conditions d'intoxication alimentaire humaine;

4° Nous avons opéré avec des champignons cuits (120° — 20') pour les mêmes raisons que précédemment;

5° Quand nous avons adopté la voie parentérale, nous avons préalablement établi les doses équivalentes pour les deux voies d'accès;

6° Pour la détermination d'une dose léthale, nous avons établi des doses (optima, ultima, maxima, minima);

7° Nous avons choisi des animaux de masse différente pour déterminer la dose léthale par kilo de poids vif;

8° Nous avons toujours opéré dans les mêmes conditions dans une même série d'expériences;

9° Nous n'avons jamais opéré plusieurs fois, sur un même animal (et avec des doses successives et croissantes de

toxines), afin d'éviter les phénomènes d'ordre anaphylactique et les modifications de résistance du terrain (mithridatisation...).

Technique.

Voici comment nous fîmes nos conserves de champignons. Le matériel frais essuyé, puis pesé (le poids est inscrit sur le flacon-conserve) fut tenu à l'autoclave à 120 degrés, pendant vingt minutes, dans des flacons soigneusement fermés, au coton hydrophile.

Au fur et à mesure, nous pesâmes très exactement notre matériel; ainsi nous eûmes les masses correspondantes de champignons à l'état frais et à l'état cuit dans les conditions d'intoxication alimentaire habituelle.

Les conserves ainsi préparées ne s'altèrent pas et peuvent être gardées indéfiniment à l'abri de la lumière. Nous en avons encore quelques échantillons au laboratoire.

L'Amanita hémolysine a disparu par la cuisson; il ne reste que les toxines, hépatotoxine et neurotoxine ou, si l'on préfère, l'Amanita-toxine, principe actif dans l'empoisonnement phalloïdien.

Préparation d'extrait total phalloïdien ayant servi à quelques-unes de nos expériences.

Les champignons, bien essuyés, sont séchés à la lumière solaire ou à l'étuve. Conservés à l'obscurité, ils sont ensuite pesés et pulvérisés dans un mortier stérile.

Pour faciliter la dissociation, on ajoute du sable fin stérile.

A la masse déjà connue de champignons, on ajoute une masse déterminée d'eau pure, soit 100 cm³ pour 8 grammes, ou encore 200 pour 100 grammes de champignons (Ces mesures conventionnelles n'ont d'ailleurs pas grande importance,

puisque la dose mortelle de chaque toxine sera déterminée par l'inoculation à l'animal).

On mélange intimement et on laisse macérer quarante-huit heures sur la glace.

On exprime le jus, qui a une couleur brun foncé influencée par les radiations solaires. On filtre à travers papier puis à travers un Berkefeld ou, mieux, une bougie Chamberland L¹, puis L³.

Les diverses opérations décrites ci-dessus sont bien classiques. Nous avons cependant remplacé l'eau distillée par du sérum physiologique à 9 p. 1.000. Nous avons aussi réalisé une solution hypertonique sans altérer le produit et nous avons élevé la quantité de sel normalement contenue dans l'extrait dans des proportions satisfaisantes pour les réactions hémolytiques expérimentales.

Afin d'empêcher le développement des moisissures, on ajoute du thymol à l'extrait aqueux qui sera conservé à l'obscurité.

Nous avons donc un extrait aqueux total d'*Amanita phalloides*.

L'on fait deux parts de cet extrait :

L'une, non chauffée, contiendra l'*Amanita*-hémolysine, qui perd ses propriétés à 68° C.

L'autre, chauffée à 120 degrés pendant vingt minutes, pour réaliser les conditions d'intoxication alimentaire, contiendra le principe toxique responsable d'accidents redoutables : l'*Amanita*-toxine de notre extrait aqueux.

Nous avons donc fait à notre guise :

1° Un extrait aqueux total non chauffé contenant : Am. toxine + Am. hémolysine;

2° Un extrait aqueux total chauffé ne contenant plus d'Am. hémolysine.

Pour établir une échelle de toxicité et déterminer la dose mortelle, il suffit d'ajouter à l'extrait aqueux total, dont nous avons indiqué la préparation, des masses variables d'eau pure.

On peut adopter pour le titrage soit l'intoxication par voie buccale (condition d'intoxication humaine), soit l'intoxication par voie parentérale, sous-cutanée par exemple.

(On n'est pas obligé de sonder les animaux pour réaliser le premier procédé : Un mélange de thym, de son et de choux humecté de suc total de phalloïde est accepté assez volontiers par le lapin.)

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Un lapin de 2 kilos reçoit à la sonde une masse de suc total de phalloïde cuite à 120 degrés pendant 20 minutes. M = 30 grammes.

Aucun symptôme clinique apparent dans les jours et les heures qui suivent.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin de 2 kg. 250 reçoit à la sonde une masse liquidienne. M = 50 grammes.

Après quoi on donne un peu de son à l'animal, qui prend sans hésiter.

Vingt-quatre heures après, chute sur le flanc droit, extension.

Et trois heures après, mort en extension et contracture.

A l'autopsie, lésions macroscopiquement semblables aux lésions signalées habituellement dans l'intoxication phalloïdienne, c'est-à-dire foie volumineux. Nombreuses hémorragies, distension énorme de l'estomac et de l'intestin.

TROISIÈME EXPÉRIENCE.

Un lapin de 1 kg. 800 reçoit 40 grammes de suc à la sonde (suc cuit à 120 degrés pendant 20 minutes).

Mort symptomatique (extension et contracture).

CONCLUSION. — 30 grammes de suc total que nous avons préparé approximativement (120° — 20') constituent la dose léthale par kilo de poids vif de lapin.

A la suite d'autres expériences, nous concluons que :

5 cm³ constituent la dose mortelle pour un lapin de 2 kilos par voie sous-cutanée;

1 cm³ à 4 cm³ 5 suffisent à un cobaye de poids moyen.

On peut tirer de là des considérations relatives aux variations de résistance aux toxines phalloïdiques en fonction des voies d'introduction.

Si nous avons préparé du suc total de phalloïde, c'est que nous avons pensé tout d'abord qu'il serait plus facile de faire ingérer à un lapin du son humecté de suc qu'un hachis, aussi fin soit-il, de champignons.

C'est pour cela que nous avons déterminé des doses mortelles correspondantes de notre suc et de champignons cuits, par effets cliniques identiques.

30 grammes de suc → 15 grammes de champignons cuits, dose léthale par kilo de poids vif de lapin.

Dans l'ensemble, comme on s'en rendra compte au cours de nos expériences, le lapin mis à la diète complète dès la veille, prend le hachis fait avec le champignon, du son et du thym, ou quelques débris de chou finement coupés.

Avant-Propos.

Tous nos animaux sont mis à la diète, dès la veille, afin de les forcer à prendre le repas qu'on leur offre le lendemain.

L'Amanite phalloïde est cuite à l'autoclave à 120° — 20' (une seule expérience est faite avec l'Amanite phalloïde crue). Hachée très finement, elle est mélangée après de nombreuses triturations à du son très sec auquel on peut ajouter quelques feuilles de carotte ou du thym.

Nos expériences relatées, nous donnerons une description clinique, avec clichés à l'appui, du syndrome expérimental observé, suivie d'une étude complète histo-pathologique des organes prélevés immédiatement après la mort sur les animaux intoxiqués.

Qu'il nous soit permis, en passant, de faire observer :

1° Que le syndrome expérimental chez le lapin intoxiqué par voie buccale n'a jamais été décrit, et pour cause ! L'immunité du lapin par voie digestive étant jusqu'ici admise;

2° Que ce syndrome expérimental, malgré la voie d'accès choisie (*per os*), est surtout un syndrome nerveux;

3° Que l'étude histo-pathologique des organes d'animaux intoxiqués n'a jamais été très étendue.

1. — *Recherches expérimentales sur la sensibilité du lapin vis-à-vis de l'Amanite phalloïde cuite ingérée.*

A. — Historique.

Quelques notes historiques sont indispensables.

Ford constate le premier que des extraits d'Amanite phalloïde introduits *per os* chez des lapins ne produisent aucune intoxication chez ces animaux. Il en est de même avec des feuilles de belladone.

Le porc, le mouton passent aussi, à cette époque (1900), comme réfractaires aux toxines phalloïdiques.

Ford reconnaît cependant la sensibilité du chat et du chien vis-à-vis de l'A. phalloïde.

Le Dantec, dans ses recherches expérimentales sur l'empoisonnement par la fausse oronge, arrive à ce résultat contradictoire (qui ne l'est plus aujourd'hui), que le sérum des animaux prétendus réfractaires à l'empoisonnement par les champignons vénéneux, comme le mouton, le porc, le lapin..., ne possède aucune qualité antitoxique vis-à-vis de l'intoxication par ces champignons.

Il arrive, en outre, à cette conclusion du point de vue

expérimental que si l'on a cru à la présence de plusieurs poisons dans *A. muscaria* et phalloïdes, c'est que les symptômes d'empoisonnement ne sont pas les mêmes pour toutes les espèces animales (1).

Phisalix (*C. R. Ac. sc.*, 12 déc. 1898, p. 1036) déclare que le suc de champignon vaccine contre le venin de vipère.

Calmette essaie d'immuniser quelques animaux contre la phalline; le sérum des lapins vaccinés préserve très bien les lapins neufs contre l'intoxication par *Amanita phalloïdes*, mais ne les guérit pas après intoxication par voie sous-cutanée ou, en d'autres termes, ce sérum est un sérum préventif et non curatif.

Le lapin est alors reconnu sensible par voie sous-cutanée seulement vis-à-vis des toxines phalloïdiques.

R. Ferry insiste une fois de plus sur l'immunité digestive du lapin. « Si l'on fait ingérer à des lapins de l'*Amanite phalloïde*, ils n'en éprouvent aucun inconvénient. »

Dujarric de la Rivière, dans sa thèse : *Etude physiologique d'un extrait d'Amanite phalloïde*, signale la sensibilité (ce qui était connu déjà) du lapin par voie parentérale (intrapéritonéale et intraveineuse). Il détermine même que la dose mortelle correspond « à la quantité de toxines qui, par voie intrapéritonéale, tue en quatre à six heures un lapin de 1.800 à 2.000 grammes ».

En 1930, il entreprend un essai de sérothérapie contre l'empoisonnement par les champignons vénéneux.

Il prépare un extrait glycéринé d'*Amanite phalloïde* fraîche dont il étudie le pouvoir toxique sur divers animaux (singes, moutons, chèvres, cobayes, pigeons, grenouilles, poissons, axolots).

Il étudie les lésions anatomo-pathologiques que l'extrait phallinien détermine après inoculation. Et à la suite de Calmette, Claisse, Pellegrini, Radais et Sartory, qui eux n'uti-

(1) Le Dantec, *Arch. méd. neurol.*, 1898, t. LXIX, p. 241-250.

lisèrent que les petits animaux de laboratoire, il tente d'immuniser des chevaux avec cet extrait glycéринé composé pour la plus grande part d'un extrait d'Amanites phalloïdes de différentes provenances et pour une petite part d'extrait d'A. verna et d'A. virosa. Il tire de là son sérum antiphallinique qui jouit, comme les précédents, d'une grande valeur préventive, mais d'une valeur curative moins certaine⁽²⁾. Henry et M. Jossérand, de Lyon, rapportent, en 1931, sans y insister, une expérience dont les résultats sont en contradiction avec l'opinion classique. Il s'agit d'un lapin de 1.000 grammes, qui à 14 heures absorbe 10 grammes d'A. phalloïde crue, et qui à 17 heures est trouvé mort.

S'agit-il d'idiosyncrasie ?

Le Docteur Limousin, dans sa récente communication, qu'il fit au LXIV^e Congrès des Sociétés savantes, tenu à Clermont en 1931, puis dans une série d'articles (*Presse médicale*, 9 novembre 1932; *Siècle médical*, 1933, 1^{er} août), démontre l'immunité du lapin vis-à-vis de la phalloïde cuite ingérée.

M. Limousin est-il retombé dans l'erreur commise avant lui; a-t-il cru à l'immunité réelle du lapin vis-à-vis de la phalloïde ingérée cuite ? Cela ne laisse aucun doute, puisqu'il fonde en partie sa thérapeutique sur cette notion « de l'immunité digestive manifeste du lapin contre le poison des Amanites mortelles... »⁽³⁾.

Il eut, à notre avis, le tort de ne pas essayer des doses de phalloïde supérieures (et de peu) à 20 grammes, et de conclure trop vite « qu'elles constituent des doses largement suffisantes pour nous rendre compte de l'immunité naturelle du lapin » (*Siècle médical* du 15 septembre 1932, et in *Le Moniteur du Puy-de-Dôme*, 8 et 10 août 1932).

C'est en contrôlant nous-même cette soi-disant immunité digestive du lapin vis-à-vis de la phalloïde cuite ingérée que

(2) *Bull. mens. de la Soc. Linn. de la Seine maritime*, 5-12 octobre 1930.

(3) LXIV^e Congrès des Sociétés savantes de Clermont, 1931, p. 476.

nous avons démontré l'inexactitude de cette opinion classique qui veut que le lapin jouisse à la fois d'une immunité digestive et d'une sensibilité organique vis-à-vis d'un même poison.

Avant de commencer nos recherches, nous ne pensions pas nous arrêter aussi longtemps sur des expériences de M. Limousin que nous considérons comme quasiment définitives.

B. — Première série d'expériences.

Nous nous sommes posé les problèmes suivants :

- 1° Le lapin est-il réellement immunisé contre l'Amanite phalloïde ingérée dans les conditions d'intoxication alimentaire, c'est-à-dire cuite à 120° — 20' (Expériences du Docteur Limousin) ?
- 2° Existe-t-il une limite de résistance ou, en d'autres termes, un « seuil » ?
- 3° Quel est ce seuil et quelle est sa détermination précise ?
- 4° Cette notion de seuil peut-elle s'étendre à d'autres espèces ?

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Lapin n° 1. Poids, 1 kg. 500.

Réçoit, le 14 novembre, à 15 heures, 20 grammes d'Amanite phalloïde cuite (120° — 20').

Après hésitations, l'animal prend quelque peu.

A 20 heures moitié dose est prise.

Le lendemain à 7 heures, 15 novembre, la dose entière est avalée.

Nous observons toutes les trois heures notre animal.

A 20 heures, le même jour, l'animal refuse de s'alimenter. Il reste blotti dans un coin de sa cage, mais aucun autre signe n'apparaît. Survie sans incident.

Le 16 novembre, l'animal goûte un peu de repas du soir et tout rentre dans l'ordre.

Autopsie cinq jours après :

Macroscopiquement : Rien.

Microscopiquement : Rien à signaler. De plus, la muqueuse gastrique n'a plus aucun pouvoir toxique. L'injection sous la peau d'un cobaye d'une émulsion dans de l'eau physiologique à 9 p. 1.000 ne donne aucun effet.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin n° 2. Poids, 2 kg. 635.

Reçoit, le 16 novembre, à 14 heures, 42 grammes d'Amanite phalloïde cuite, à 120° — 20'.

Le 17 novembre, à 20 heures, la dose est avalée.

Le 18 novembre, à 7 heures, les accidents commencent.

Le lapin reste blotti dans un coin de sa cage. Ne réagit plus à l'impulsion. Il somnole, son poil se hérisse. Il étend son cou vers le grillage. Son arrière-train se parésie. L'animal est couché à plat ventre. Les convulsions apparaissent. Il mord le grillage; contractions tétaniques des muscles de la mâchoire; il se crochette au grillage et meurt ainsi crocheté. La figure 4 le représente couché sur le flanc gauche et crocheté au grillage. Mort en contracture et extension vingt-quatre heures après le début.

Autopsie. — Macroscopiquement : Distension énorme gastro-intestinale (c'est un signe constant, nous semble-t-il). Foie très gros, de nombreuses hémorragies à sa surface. Les poumons présentent de nombreuses taches ecchymotiques. Vessie pleine distendue, sans coloration.

D'ailleurs, nous n'insisterons pas davantage étant donné qu'un peu plus loin, nous donnerons une étude histo-pathologique de divers organes prélevés à l'autopsie au cours des expériences.

TROISIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin n° 3. Poids, 2 kg. 300.

Reçoit, le 17 novembre, à 11 heures, 32 grammes d'Amanite phalloïde cuite à 120° — 20'.

Le lendemain, 18 novembre, à 8 heures, tout est avalé. Les accidents commencent huit heures après (à 16 heures de l'après-midi).

Même tableau que précédemment; notons pour la première fois l'apparition d'une diarrhée intense, qui ne dure pas d'ailleurs.

Mort le 20 novembre, à 8 heures, en contracture et en extension (l'animal a, d'ailleurs, une position tout à fait curieuse : il se trouve les « pattes en l'air », comme si une balle lui avait fait faire une cabriole !)

QUATRIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin n° 4. Poids, 1 kg. 400.

Reçoit, le 17 novembre, à 11 heures, 21 grammes d'Amanite phalloïde cuite à 120° — 20'.

A 18 heures, tout est pris. La nuit arrive, on ne peut guère observer l'animal.

A 16 heures, le lendemain, 18 novembre, mort en extension et contracture.

CINQUIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin n° 5.

Reçoit, le 18 novembre, à 8 h. 30, 5 cm³ de notre suc total, préparé comme il est indiqué, par voie sous-cutanée.

Mort en seize heures. Contracture et extension. Tableau clinique semblable à celui observé dans le cas d'intoxication *per os*. La mort est plus rapide.

Quant aux lésions macroscopiques, elles ne diffèrent pas beaucoup. Toujours énorme distension gastro-intestinale. Un peu d'ascite dans le péritoine.

Nous avons fait cette expérience afin de prélever les organes pour un examen microscopique et pouvoir ainsi comparer les lésions histo-pathologiques déterminées par les toxines phalloïdiques introduites par deux voies d'accès différentes.

SIXIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin n° 6. Poids, 1 kg. 900.

Reçoit, le 22 novembre, à 14 heures, 30 grammes d'Amanite phalloïde cuite (*per os*) (120° — 20').

Mort le 24 novembre, à 8 heures du matin.

Les organes ont été prélevés aussitôt, mis dans le Bouin, et portés de suite au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté, où M. le Professeur Muratet a eu la complaisance de les examiner.

EXPÉRIENCES COMPLÉMENTAIRES.

Elles ont pour but la détermination de la dose mortelle d'Amanite phalloïde pour le chat.

Nous aurions bien voulu posséder plus de chats, mais il nous fut difficile d'en attraper. Deux expériences ont été faites afin de déterminer approximativement la dose léthale ou mortelle pour le chat.

EXPÉRIENCE 1.

Chat de 2 kg. 200.

Reçoit, le 22 novembre 1923, à 11 heures, 1 g. 50 d'Amanite phalloïde cuite. Le chat est très friand de champignons (nous avons cependant mélangé Amanite et viande).

Mort en vingt-huit heures environ. Contracture et extension.

L'autopsie n'a pas été faite.

EXPÉRIENCE 2.

Jeune chat de 1 kg. 200.

Reçoit, le 23 novembre, à midi, pas tout à fait 1 gramme d'Amanite phalloïde cuite à 120° — 20'.

Mort en trente heures. Contracture et extension.

D'autres expériences seraient nécessaires. 0 g. 60 à 0 g. 50 suffirait certainement à tuer un chat de 1 kilo.

Le syndrome phalloïdien expérimental.

Presque tous nos animaux soumis à l'expérience ont présenté un tableau clinique identique. Les troubles nerveux dominant toujours nettement la scène. Les signes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée) sont toujours discrets et fugaces.

Une remarque importante : que le lapin soit intoxiqué par voie parentérale ou par voie entérale, la dominante du syndrome est toujours à forme nerveuse convulsive. Les accalmies sont rares.

Incubation. — Dix à quatorze heures en moyenne.

Phase de somnolence. — Le lapin s'immobilise subitement dans un coin de sa cage et reste là blotti, accroupi ayant l'air de somnoler. La respiration est calme. Notre approche ne l'effraie plus. Si on insiste vraiment, il se déplace et va se blottir dans un coin opposé de la cage.

Il est toujours là craintif, apeuré, bref il manifeste un état de torpeur et de somnolence, et cet état peut durer deux à trois heures et même plus.

L'inappétence est complète.

Le pouls est un peu lent. La température est la même.

La pupille est normale.

Les sphincters n'ont pas manifesté.

Phase intermédiaire. — Puis, tout à coup, le poil se hérisse, et ce signe ne manque jamais, il est frappant (puisqu'il a souvent étonné le garçon du laboratoire).

Note de l'auteur. — Le lapin n'est pas immunisé contre le champignon frais (22 grammes à 23 semblent la dose létale). Il y a une accélération des symptômes, etc.

Phase parétique. — Le pouls s'accélère. La pupille se rétrécit. L'animal tourne en rond autour de sa cage; il étend le cou vers le grillage (cette extension du cou est nette), cherche le toit de la cage, s'étire, se met à plat ventre, étend les pattes de derrière (nous l'avons pris à ce moment-là (fig. 1).

C'est plutôt une parésie qu'une paraplégie (la preuve ? Il peut encore se tenir quelques minutes sur ses pattes, à condition de l'y obliger). Il y a cependant des troubles moteurs évidents au niveau du train postérieur.



FIG. 1.

Phase convulsive. — Puis survient une grande agitation, le lapin se secoue comme un « manchot », se débat furieusement. Des convulsions cliniques surviennent; il mord le grillage, se mutile le museau et comme les contractions *tétaniques des muscles de la mâchoire* ou le *trismus* apparaissent, il se crochette au grillage (fig. 2 et 3).

Phase terminale ou paralytique complète. — La chute s'est faite sur le flanc, (droit ou gauche).

Le train postérieur s'est complètement paralysé, le train avant aussi.

La paralysie se généralise.

L'animal ne bouge plus et meurt cyanosé, extrémités froides, sans émissions sanglantes, sans diarrhée, sans émissions d'urines, en *contracture* et en *extension*.



FIG. 2. — Lapin crocheté au grillage.

Voilà donc décrite la forme presque toujours observée dans nos expériences. C'est une forme convulsive.

Une seule fois, dix-huit heures après le repas toxique, un lapin, blotti depuis vingt minutes dans sa cage, tomba sur le flanc droit sans convulsions, sans émissions d'aucune nature, mais en *contracture* et en *extension* (cette fin est d'ailleurs constante).

Peut-être devrait-on décrire aussi une forme adynamique ?

La chronaxie. — Nous avons essayé d'étudier la *chronaxie* au cours de l'intoxication par *Amanita phalloïdes*.

La *chronaxie* baisse de moitié (nous ne l'avons prise que deux fois, et ce n'est peut-être pas suffisant pour en rapporter les résultats ici).

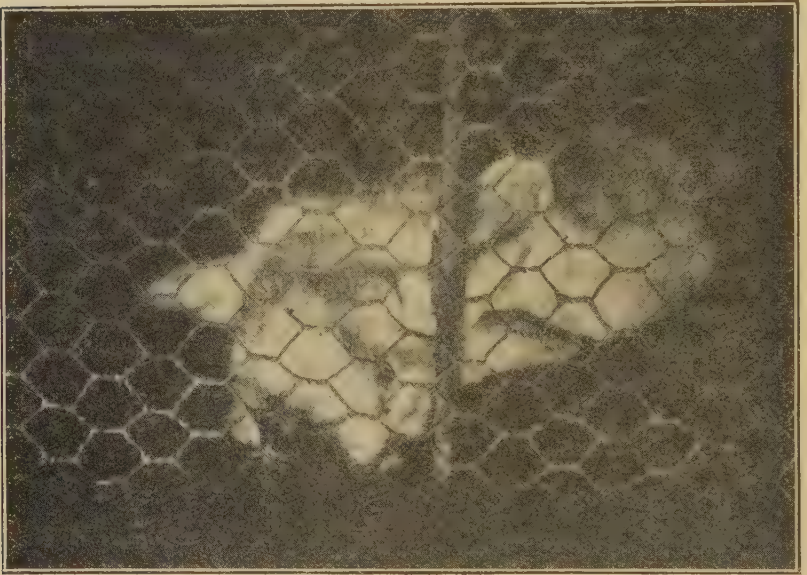


FIG. 3. — Lapin, au museau mutilé, croché au grillage par suite de tétanisation des muscles de la mâchoire.

CONCLUSIONS.

1° Le syndrome expérimental diffère donc un peu du syndrome phalloïdien observé chez l'homme (syndrome gastro-intestinal et accalmies).

2° Les phénomènes digestifs sont dans le premier cas tout à fait secondaires et nous tenons à insister tout particulièrement sur ce fait.

3° Les poisons de la phalloïde manifestent cliniquement leurs effets par des symptômes nerveux surtout et histopa-

thologiquement par des lésions gastro-hépatiques importantes ⁽⁴⁾ (le résultat des autopsies nous le montrera).

4° Le syndrome expérimental observé dans le cas d'une intoxication *per os* ne diffère pas beaucoup ⁽⁵⁾ du syndrome de l'intoxication par voie parentérale. Il y a toujours prédominance des troubles nerveux moteurs et une mort en contracture et extension.

5° La chronaxie baisse de moitié.

Conclusions de la première série d'expériences.

1° Le lapin n'est pas immunisé contre l'Amanite phalloïde introduite chez lui par voie entérale. Notion nouvelle en contradiction flagrante avec l'opinion classique que tous les travaux anciens et récents semblaient confirmer.

2° La dose léthale, en Amanite phalloïde cuite, par kilo de poids vif de lapin oscille entre 14 et 16 grammes et peut s'écrire si (M) est cette dose :

$$14 \text{ g.} < M = 15 \text{ g.} < 16 \text{ g.}$$

3° Il semble que, pour obtenir des effets identiques chez un même animal (la toxicité de la phalloïde supposée fixe), il faille proportionner les doses (M) non pas à la racine carrée de la masse de l'animal choisi, comme c'est le cas de l'empoisonnement muscarinien ⁽⁶⁾, mais bien à cette même masse.

En d'autres termes, sachant qu'une dose x de phalloïde cuite est nécessaire et suffisante pour déterminer la mort, en trente heures environ, d'un lapin de 2 kilos, la dose léthale (M) par kilo de poids vif sera donnée par :

$$M = \frac{x}{2} \text{ (A peu près !)}$$

(4) Alors neurotoxine et hépatotoxine de M. Limousin !

(5) Il y a rétention d'urine dans le premier cas et émission dans l'autre.

(6) Thèse Henry, Lyon, 1931.

Ce qui revient à dire que la dose léthale (M) pour une espèce donnée est sensiblement la même (7).

4° La notion de seuil de résistance, qui est une limite et, partant, une notion relative, peut s'étendre aux diverses espèces.

Pour le cobaye (phalloïde cuite ingérée) :

$$M \rightarrow 0 \text{ g. } 30 \rightarrow 0 \text{ g. } 50.$$

Pour le chat, très friand de champignons.

$$M \rightarrow 0 \text{ g. } 60 \text{ environ (1 gramme le tue nettement).}$$

5° On peut définir la dose léthale (8) comme étant la masse de champignons toxiques (chapeau) ingérée nécessaire et suffisante pour déterminer la mort d'un animal de 1 kilo dans un temps variant de vingt-quatre à trente heures.

*
**

Essai pathogénique.

Les animaux soi-disant immunisés ne le sont donc pas réellement et jouissent tous d'une « relative » sensibilité vis-à-vis de l'Amanite phalloïde, quelle que soit la voie d'introduction choisie, lorsque le seuil de résistance qui leur est propre est dépassé.

Il semble donc que cette résistance, nous rejetons définitivement le terme inexact d'immunité, consiste en une véritable neutralisation *in situ* des toxines phalloïdiques par le milieu gastrique vraisemblablement, une fois qu'elles ont été fixées par la muqueuse.

Le simple fait de considérer, dans l'empoisonnement phal-

(7) Loin de nous d'imposer des formules et équations. Les faits sont là.

(8) Nous supposons que pour un même poids de champignons choisis, la toxicité est identique. Nous avons déjà insisté sur ce point.

loïdien, que les accidents pathologiques apparaissent quatorze à seize heures (et même plus) après le repas toxique, par conséquent avec un énorme décalage sur la digestion, nous mène à cette notion de seuil.

Le passage et la diffusion des toxines dans le sang de la veine porte devrait se faire en même temps (sensiblement) que celui des éléments nutritifs. Or, il n'en est rien. Il y a donc arrêt !

Et ce serait une erreur de répéter ce que l'on voit écrit partout qu'il est déjà trop tard pour intervenir quand les manifestations cliniques apparaissent.

S'il n'y a plus de champignons dans le tube digestif (il a été évacué et de quelle façon !), il reste les toxines qui, fixées, gardent leur possibilité de nuire. Le travail de défense qui est, en l'espèce, de neutralisation doit encore se faire au niveau de l'estomac qui hypersécrète. Il nous paraît donc rationnel de penser qu'au niveau de la muqueuse gastrique, il se fait une véritable mise en échec des toxines phalloïdiques.

L'excès de ces toxines, parce que, quoique fixées, non neutralisées par défaillance de l'appareil de défense, passe dans le sang et les phénomènes d'intoxication commencent alors de se manifester cliniquement.

Le rôle antitoxique du foie intervient-il ?

Non, si l'on en croit M. Limousin; de plus, le foie (extrait-suc) n'aide pas l'estomac à neutraliser les toxines, bien au contraire ! (d'où ne pas donner de foie de veau aux intoxiqués) ⁽⁹⁾.

Ce mécanisme de fixation première des toxines par la muqueuse gastrique du lapin et de neutralisation secondaire par hypersécrétion glandulaire, peut, dans une certaine mesure, expliquer cette alternance clinique présente dans le syndrome phalloïdien, traduite par des périodes de rémissions et d'accalmies. Il y aurait, en quelque sorte, des dé-

(9) Docteur Limousin, *Presse médicale*, 9 nov. 1932,

charges successives, plus ou moins espacées, de toxines dans le sang. De toutes ces considérations attaquables, nous en sommes sûr, découle une seconde série d'expériences où nous nous sommes modestement efforcé de prouver la fixation des toxines, injectées par voie sous-cutanée, au niveau de la muqueuse gastrique et du système nerveux de l'animal intoxiqué.

II. — *Sur la fixation des toxines phalloïdiques au niveau de la muqueuse gastrique et du système nerveux du lapin.*

Deuxième série d'expériences.

Après avoir intoxiqué un lapin par voie parentérale (sous-cutanée, par exemple), avec 5 cm³ de notre suc total de phalloïde (120°-20'), nous avons pensé que si, véritablement les toxines phalloïdiques étaient fixées et neutralisées *in vitro* et *in vivo* par la muqueuse gastrique et le système nerveux du lapin (l'organisme mettant, en cas d'attaque, toujours en jeu ses systèmes de défense), elles devaient être appelées au niveau de la muqueuse gastrique et du système nerveux par une sorte de *chimiotropisme*.

Nous avons donc été amené à rechercher dans quelle mesure la muqueuse gastrique et le système nerveux du lapin intoxiqué par voie parentérale étaient toxiques à l'égard d'un animal sensible (cobaye), et dans quel ordre de grandeur respective se trouvaient dans le champignon cuit neurotoxine et hépatotoxine (leur existence supposée réelle!) (Il se pourrait aussi que neurotoxine et hépatotoxine n'existent pas et qu'un seul et même poison se fixe en quantités inégales : d'une part, sur la muqueuse gastrique, d'autre part, sur le système nerveux!)

TECHNIQUE.

On laisse, au préalable, macérer pendant quarante-huit heures dans l'eau physiologique à 9 p. 1.000 muqueuse gas-

trique et système nerveux de lapin intoxiqué par voie parentérale.

Dans un premier flacon A, on ne met qu'un estomac.

Dans un deuxième flacon B, on mélange (estomac + cervelles).

Dans un troisième flacon C, on ne met que le système nerveux.

Dans un quatrième flacon D, divers autres organes (capsules surrénales, rein, poumons, cœur, etc.).

EXPÉRIENCES.

PREMIER COBAYE. — 10 cm³ de suc ainsi préparé, stérilisé et prélevé dans le flacon sont injectés par voie sous-cutanée.

Mort de l'animal en quarante heures. Extension et contracture (comme avec du suc de phalloïde).

DEUXIÈME COBAYE. — 10 cm³ de suc prélevé dans les mêmes conditions dans le flacon C sont injectés sous la peau.

Somnolence, torpeur, pendant vingt-quatre heures et trente-six heures après. Mais survie sans incidents.

Autopsie. — Quelques cellules hépatiques légèrement granuleuses.

En opérant à partir de ce cobaye comme nous avons opéré en partant du lapin, l'estomac a l'air d'avoir fixé quelques toxines, puisque après avoir fait un macéré de muqueuse qu'on injecte à la souris blanche, on détermine chez cette dernière une légère somnolence avec parésie fugace du train postérieur, mais pas de mort (19).

TROISIÈME COBAYE. — L'injection de 10 cm³ prélevés dans le flacon B, où existe le mélange (estomac + système nerveux), donne les mêmes résultats que la première injection, où il ne s'agit que de suc macéré d'estomac intoxiqué.

(19) Nous avons essayé de prendre un cliché. La netteté ne fut pas la principale qualité de notre épreuve !!

QUATRIÈME COBAYE. — L'injection de 10 cm³ d'une émulsion des divers autres organes de l'animal intoxiqué ne détermine pas la mort de l'animal soumis à l'expérience.

Conclusions.

L'estomac et le système nerveux paraissent appeler à eux les toxines phalloïdiques introduites par voie parentérale et les fixent qualitativement sans doute de la même manière, mais non quantitativement.

Donc, l'hépatotoxine nous paraît être la toxine dominante, la vraie toxine suffisante et nécessaire pour déterminer la mort d'un animal soumis à l'expérience.

III. — *Sur l'inactivation des toxines phalloïdiques par le suc de limace.*

Troisième série d'expériences.

Partant du fait que les limaces s'attaquent impunément à tous les champignons⁽¹¹⁾ même vénéneux, et en particulier à la phalloïde (nous nous en sommes rendu compte et par nos promenades mycologiques et par une expérience très simple qui a consisté à mettre en présence limace et phalloïde pesée au préalable. Une *limace rouge* mit deux jours et demi pour manger un chapeau de phalloïde pesant 10 grammes. Elle n'en manifesta aucun trouble, et nous la fîmes rejoindre ses sœurs), nous avons essayé d'inactiver notre suc de phalloïde par une émulsion de limaces ayant macéré plusieurs jours dans l'eau physiologique (à 9 p. 1.000).

(11) La girolle et la chanterelle sont les deux espèces respectées.

Nous faisons remarquer que la limace présente l'avantage d'offrir sous la plus petite masse connue un très grand pouvoir résistant.

EXPÉRIENCES.

PREMIER COBAYE. — Ici, nous nous sommes rendu compte que l'émulsion de limaces, stérilisée, filtrée et mélangée à l'eau physiologique n'était pas naturellement toxique pour le cobaye.

Injection sous-cutanée de 10 cm³ d'émulsion de limace.

Pas d'incident.

DEUXIÈME COBAYE. — Injection sous-cutanée de 1 cm³ de suc de phalloïde.

Mort en dix-huit heures avec le tableau classique : Paralysie du train arrière; paralysie du train avant. Convulsions. Chute sur le flanc et mort en extension et contracture.

TROISIÈME COBAYE. — Injection sous-cutanée de 1 cm³ (suc de phalloïde, 120° — 20') + 5 cm³ (émulsion de limace) laissés en contact depuis la veille.

Mort en trente-huit heures.

QUATRIÈME COBAYE. — Injection sous-cutanée de 1 cm³ (suc de phalloïde, 120° — 20') + 20 cm³ (émulsion de limace) (soit 4 × 5 cm³) en contact dix-huit heures.

Mort du cobaye en trois jours et demi.

Autopsie. — Macroscopiquement : lésions analogues à celles déjà décrites dans le cas d'injections d'Amanita-toxine, moins nettes et moins étendues.

Distension de l'estomac très nette.

Le maximum des lésions siège encore là, au niveau du tractus digestif et de ses annexes.

Microscopiquement : Quelques lésions de dégénérescence cellulaires hépatiques, moins étendues que dans le cas d'intoxication de suc phalloïde chauffé à 120 degrés pendant vingt minutes.

CINQUIÈME COBAYE. — Injection sous-cutanée de 1 cm³ de suc phalloïde, plus 2 cm³ d'émulsions de limace (injectés dix minutes avant, en raison de sa résorption plus lente).

Dans cette expérience, la substance empêchante et la substance toxique sont donc injectées séparément.

Mort en vingt-quatre heures.

Conclusions.

Le suc de limace semble donc jouir vis-à-vis des toxines phalloïdiques d'un pouvoir anagotoxique évident. L'inactivation n'est cependant pas complète, puisque la mort survient tout de même.

En revanche, le suc de limace ne semble posséder aucune action phylactisante vis-à-vis des mêmes toxines.

Il faudrait poursuivre ces expériences. Nous sommes persuadé, aussi étrange que cela paraisse, qu'il existe dans la limace (peut-être au niveau de son appareil digestif) des principes, ayant vis-à-vis des toxines phalloïdiques un *pouvoir anagotoxique* intéressant.

Dans un livre intitulé : *Les poisons des Amanites mortelles*, qui vient de paraître (nov. 1933), M. Dujarric de la Rivière signale l'action neutralisante *in vitro* du sérum antivipère et du sérum anticobra vis-à-vis des toxines phalloïdiques.

In vivo, aucun effet semblable ne se manifeste. Nous avons parlé précédemment de pouvoir anagotoxique, il semble bien, en effet, que cette action neutralisante *in vitro*, que manifestent vis-à-vis des poisons de la phalloïde sérum antivipère, sérum anticobra et suc de limace, soit le résultat de phénomènes interphysico-chimiques, que nous ignorons.

Une nouvelle thérapeutique pourrait-elle dépendre de ces expériences poursuivies ?

IV. — *Recherches histo-pathologiques.*

Le lapin n° 5 a été intoxiqué par voie sous-cutanée avec 5 cm³ de notre extrait phalloïdien total chauffé à 120 degrés pendant vingt minutes.

Le lapin n° 2 a été intoxiqué par voie digestive et correspond au lapin n° 2 de notre première série d'expériences (s'y rapporter).

Ainsi nous avons pu mettre en parallèle les lésions histopathologiques dans l'un et l'autre cas.

A. — Examen macroscopique.

Dans le premier cas (lapin n° 5), il existe :

— Une sérosité jaunâtre opaque assez importante au niveau de la cavité péritonéale;

— Une vessie distendue par l'urine.

Dans l'un et l'autre cas, on observe :

— Une énorme distension gastro-duodénale;

— Un foie volumineux, d'aspect hémorragique serpigneux;

— Des poumons piquetés de taches hémorragiques, surtout dans la région médiastinale;

— L'intégrité apparente des autres organes.

B. — Examen microscopique.

LAPIN n° 5 (intoxiqué par voie sous-cutanée : 5 cm³ d'extrait total préparé suivant notre technique).

— La moelle dorsale paraît normale. Les cellules nerveuses ne présentent aucune altération.

— Le rein est congestionné et œdémateux. Les lésions sont plus marquées dans la région corticale. Les vaisseaux glomérulaires sont gorgés de sang et les glomérules remplissent presque complètement la cavité limitée par la capsule de

Bowman. Les épithéliums des tubes contournés sont gonflés, œdémateux, réduisant les lumières des tubes à l'état de fentes virtuelles. Beaucoup de cellules ont subi une dégénérescence granuleuse ou sont devenues vacuolaires. Le noyau cellulaire est flou ou se colore mal. Les cylindres granuleux ne sont pas rares. Les vaisseaux sont gorgés de sang ⁽¹⁾.

— La capsule surrénale est très altérée, mais ces lésions peuvent fort bien être d'origine cadavérique.

— Les lésions les plus importantes siègent au niveau du foie, lésions brutales, non systématisées. Elles consistent en une nécrose de cellules parenchymateuses, nécrose telle que, sur une masse granuleuse ou amorphe ne présentant que quelques rares noyaux intacts plus ou moins bien colorés, avec ou sans protoplasma cellulaire bien limité tout autour, on trouve une poussière irrégulière faite de débris nucléaires picnotiques. Quelques travées hépatiques reconnaissables se voient autour de certains espaces portes mais pas de tous, de même qu'autour de certaines veines centro-lobulaires. D'ailleurs, ces travées, peu nombreuses, si elles sont encore reconnaissables en tant que travées, présentent des cellules plus ou moins altérées : gonflement cellulaire, vacuolisation protoplasmique, état flou ou disparition même du noyau. La plupart des vaisseaux sont remplis de globules rouges.

LAPIN n° 2 (intoxiqué par voie entérale (2^e expérience). — Les lésions du foie, du rein et de la capsule surrénale sont de même ordre et de même intensité que les lésions signalées chez le Lapin I.

— La moelle dorsale paraît normale.

— Le poumon est emphysémateux et légèrement œdémateux.

— La rate est congestionnée; le tissu réticulo-endothélial est méconnaissable, les noyaux étant absents ou ne se laissant pas colorer. On trouve des corpuscules de Malpighi pa-

(1) La capsule surrénale est très altérée, mais ces lésions peuvent bien être d'origine cadavérique.

raissant intacts. Quelques vaisseaux présentent un manchon lymphocytaire périvasculaire étroit, parfois incomplet.

— Le pancréas semble normal, mais ses vaisseaux sont congestionnés.

— Au niveau de l'estomac, la muqueuse nous paraît profondément lésée sur la moitié interne de sa hauteur. Le protoplasma des cellules glandulaires est granuleux ou vacuolaire, leur noyau a disparu ou se colore mal. Parfois les cellules ont desquamé et le tissu conjonctif qui les soutenait est effiloché à la surface où il forme des bourgeons plus ou moins arrondis.

— Le cœur présente des vaisseaux remplis de sang, mais les fibres musculaires cardiaques ne semblent pas altérées, leurs striations sont bien visibles et on ne voit pas d'altérations dégénératives.

Conclusions.

Les lésions hépatiques sont les plus importantes dans l'un et l'autre cas.

Dans l'intoxication par voie digestive, la muqueuse gastrique paraît profondément lésée, témoignant d'une atteinte directe par les toxines phalloïdiques.

Le système nerveux, en revanche, n'est pas atteint. Nous soulignons une fois de plus la discordance physiologique et histopathologique présente dans le syndrome expérimental observé.

TROISIÈME PARTIE

CONCLUSIONS

A. — CONCLUSIONS PARTICULIERES

I. — *De notre étude botanique et prophylactique :*

1° L'Amanite phalloïde constitue le champignon mortel;

2° Sous ses variations d'aspect superficiel, il conserve deux caractères constants condensables en une formule populaire :

Feuillets blancs et pied dans un sac.

3° La vente des champignons sous toutes les formes doit être strictement réglementée;

4° Tous les moyens d'information :

Enseignement et conférences;

Excursions et expositions;

Livres et presse;

T. S. F. et affiches;

Distribution de schémas-notices, doivent être utilisés pour répandre dans le public la connaissance du champignon qui tue;

5° Les données botaniques ont seules une valeur prophylactique réelle.

II. — *De notre étude chimique et toxicologique :*

1° La phalline n'intervient pas dans les intoxications alimentaires habituelles, et pour cause ! (détruite à 65° C.);

2° Seule l'Amanita-toxine, substance chimiquement indéterminée (ni alcaloïde, ni protéïde, ni glucoside) se rend responsable des phénomènes de dégénérescence cellulaire (foie, rein) et doit caractériser par sa présence dans un tissu fongique : le champignon mortel;

3° Cette Amanita-toxinè elle-même, d'après les dernières recherches de M. Limousin, serait représentée par deux toxines :

hépatotoxine (développée par la chaleur) et neurotoxine,

neutralisables respectivement *in vitro* et *in vivo* par estomacs + cervelles crus de lapin;

4° La dose mortelle ne doit pas être calculée en volume pour un extrait donné et par voie perentérale ⁽¹²⁾, mais en masse, de champignon toxique (chapeau) cuit dans les conditions d'intoxication alimentaire et introduit *per os*;

5° Ces toxines phalloïdiques seraient inactivées *in vitro* seulement par :

Sérum antivipère;

Sérum anticobra (Dujarric de la Rivière);

Sérum d'animaux immunisés (expérimentalement);

Suc gastrique de mouton ⁽³⁾,

et Suc de limaces obtenu par macération dans l'eau physiologique à 9 p. 1.000 (personnel).

III. — De notre étude clinique :

1° On ne doit plus parler d'empoisonnement phallinien, mais phalloïdien ou Amanita-toxinien (l'Amanita-hémolysine ou Phalline est détruite à 65° C.);

2° Doit être appelé champignon mortel tout champignon dont le principe actif est représenté par Amanita-toxine ou par un corps similaire qui entraîne infailliblement et dans

(12) Dujarric de la Rivière (Bull. de la Soc. de mycol. de France, 1931).

un temps plus ou moins long, et même pour des doses relativement faibles, des manifestations de la dégénérescence des cellules.

Donc quatre champignons mortels :

1. *Amanita phalloides*;
2. *Amanita verna* (variété blanche de la précédente très rare);
3. *Amanita virosa*;
4. *Lepiota helveola*;

3° Loi de l'intoxication phalloïdienne. Se rappeler que la gravité de l'intoxication par les Amanites mortelles est en raison directe de la masse ingérée et du temps de l'incubation en raison inverse de la résistance individuelle, de la précocité et du choix de la thérapeutique;

4° Le pronostic très sombre, 90 p. 100 de morts, tomberait un peu d'après les récentes thérapeutiques, 50 p. 100;

5° Le diagnostic est facile : durée de l'incubation (16 heures et plus) et l'anamnèse;

6° Le diagnostic médico-légal est toujours malaisé et doit s'aider et de l'anamnèse et du sporo-diagnostic, et du mycologue (examen des pieds, chapeaux, fragments restants).

IV. — *De notre étude thérapeutique :*

Pour l'intoxication phalloïdienne, associer le sérum anti-phallinique et le mélange (estomac + cervelles) cru de lapin, sans ajouter de foie ou d'extraits de foie. Se rappeler que les insuccès d'une thérapeutique sont pour nous les seuls capables d'en juger la valeur (se reporter au chapitre de la thérapeutique).

Dans le syndrome sudorien ou muscarinien : Atropine.

Dans le syndrome muscarien ou myco-atropinien : Pas d'atropine.

Dans l'intoxication par la muscarine, nous devons employer l'atropine; dans l'intoxication par l'atropinè, ne pourrait-on pas se servir de la muscarine ?

En tout cas, agir vite et énergiquement.

Le succès dépend de ces deux facteurs.

L'édifice expérimental sur lequel repose la thérapeutique du Docteur Limousin nous semble fragile.

V. — *De nos recherches expérimentales :*

1° Le lapin n'est pas immunisé contre l'Amanite phalloïde introduite chez lui par voie entérale. Notion nouvelle en contradiction flagrante avec l'opinion classique que tous les travaux anciens et modernes semblaient confirmer;

2° La dose mortelle en Amanite phalloïde cuite par kilo de poids vif de lapin oscille entre 14 et 16 grammes et peut s'écrire si (M) est cette dose : $14 < M = 15 < 16$.

3° La dose (M) pour une espèce donnée est sensiblement la même (voir chapitre des recherches expérimentales);

4° La notion de seuil de résistance est une limite et partant une notion relative qui peut s'étendre aux diverses espèces :

Pour le cobaye : $M \rightarrow 0 \text{ g. } 30$ (phalloïde cuite : *per os*);

Pour le chat (très sensible) : $M \rightarrow 0 \text{ g. } 60 \rightarrow 0 \text{ g. } 50$
(phalloïde cuite : *per os*).

5° On doit définir la dose mortelle comme étant la masse de champignons toxiques, cuits dans les conditions d'intoxication alimentaire, nécessaire et suffisante pour déterminer, *per os*, la mort d'un animal de 1 kilo dans un temps variant de vingt-quatre à trente heures;

6° Le syndrome expérimental diffère un peu du syndrome phalloïdien observé chez l'homme;

7° Les phénomènes digestifs sont là tout à fait secondaires, et nous tenons à insister tout particulièrement sur ce fait;

8° Les poisons de la phalloïde manifestent cliniquement leurs effets par des symptômes nerveux surtout, et histopathologiquement par des lésions hépato-rénales importantes;

9° Le syndrome expérimental observé dans le cas d'une intoxication *per os* ne diffère pas beaucoup du syndrome de l'intoxication par voie parentérale. Il y a toujours prédominance des troubles moteurs et une mort en contracture et extension;

10° La chronaxie baisse de moitié;

11° L'estomac et le système nerveux de l'animal intoxiqué par voie parentérale appellent à eux les toxines phalloïdiques et les fixent en quantités inégales. Si l'hépatotoxine est la toxine qui se fixe au niveau du foie et de l'estomac, elle nous paraît être la toxine dominante suffisante et nécessaire pour déterminer la mort d'un animal soumis à l'expérience;

12° Le suc de limaces semble jouir, vis-à-vis des toxines phalloïdiques, d'un indiscutable pouvoir anagot toxique, mais, en retour, d'une action phylactisante nulle vis-à-vis des mêmes toxines.

Cette action neutralisante *in vitro* ne serait-elle pas le résultat de phénomènes interphysico-chimiques que nous ignorons ?

B. — CONCLUSIONS GENERALES

L'Amanite phalloïde est le champignon qui tue presque toujours. Seules les connaissances botaniques ont une réelle valeur prophylactique.

Les poisons de la phalloïde déterminent des phénomènes de dégénérescence cellulaire importante, même injectés ou ingérés à des doses très faibles.

Ces poisons sont-ils des toxines ? Cela semble évident étant donné leur comportement vis-à-vis du formol, leur mode d'action organique et leur difficulté de détermination chimique.

Existe-t-il une ou plusieurs toxines ?

Une toxine pour W. Ford.

Deux toxines pour M. Limousin : une hépatotoxine et une neurotoxine neutralisables, toutes deux *in vitro* et *in vivo*, par un mélange d'estomacs et de cervelles crus de lapin qui peut servir d'une thérapeutique rationnelle et spécifique de l'intoxication phalloïdienne.

Dans l'état actuel de nos connaissances, les observations

cliniques n'ayant pas encore confirmé la valeur de cette nouvelle méthode, nous devons concilier les deux thérapeutiques : sérum antiphallinique de l'Institut Pasteur et mélange antitoxique (cervelles + estomacs crus de lapin).

Il est intéressant d'étudier les moyens d'inactiver *in vitro* et *in vivo* l'Amanita-toxine. C'est ainsi que l'on pourra trouver les thérapeutiques utiles de l'avenir. L'immunité digestive du lapin vis-à-vis de l'Amanite phalloïde ne doit plus être admise dès à présent.

VU, POUR LE DOYEN :

L'Assesseur,

J. GUYOT.

VU :

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

JACQUES CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 décembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL (J.-J.) et FORD (W.). — On the poisons of *Amanita phalloides*, 1907. *From the Journal of biological chemistry*, 1907.
- Further observations on the poisons of *Amanita phalloides*. *Arch. für exp. Path. und Pharmak. Festschrift O. Schmiedeberg*, 1908, p. 8.
- ALISON (A.). — Action physiologique d'*Amanita muscaria*. *C. A. Ac. sc.*, t. LXXXII, 1876, p. 669; *Revue médicale de l'Est*, 1875, t. IV, p. 173 et suiv.
- ATKINSON (G. F.). — Studies of American fungi edible, poisonous, etc. New-York, 2^e éd., 1903.
- AZOULAY (L.). — Contre les empoisonnements par les champignons. *Bull. Ac. méd.*, t. LXXXIV, 1920, p. 329.
- Les empoisonnements dus aux champignons secs. Mesures à prendre par les municipalités. *Revue et Soc. de pathol. comparée*, juin 1922.
- Résultats d'une seconde année de campagne contre les empoisonnements par les champignons. *Bull. Ac. méd.*, 1923, n° 5, t. XC, p. 129.
- Les empoisonnements par les champignons. Un moyen de lutte contre ceux dus aux champignons secs. *Revue d'hygiène*, t. XLV, 1923, p. 1014.
- Les mesures pour prévenir les empoisonnements. *Revue d'hygiène*, t. XLV, 1923, p. 1163.
- Les empoisonnements en 1925 par les champignons. Les enseignements qu'on peut en tirer. *C. R. XII^e Congrès d'hygiène*; *Revue d'hygiène*, déc. 1925, p. 1318.
- BAR (H.). — Noch ein Beitrag zur Frage des Pilzileus. *Zentralbl. für chir.*, 57, 1219-1220, 17 mai 1930.

- BARBIER. — Empoisonnement par *Entoloma lividum*. *Bull. Soc. mycol. de France*, XXII, 1906, p. 170.
- BARLOT. — *C. R. Ac. sc.*, 1920-1921.
- BATAILLE (Fr.). — Découverte des réactions colorées permettant la distinction des Amanites toxiques d'après les expériences de Barlot. *Soc. Linnéenne de Lyon*, 1920.
- Les champignons qui tuent. *Ibid.*, p. 115.
- BELÈZE (Mlle). — Cas d'empoisonnement par les chanterelles. *Bull. Soc. mycol. France*, 1900, t. XVI, p. 94.
- BERTILLON (Dr). — Expériences sur les effets toxiques du suc des champignons. In *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, janv. 1869.
- De quelques champignons vénéneux crus et comestibles cuits. *C. R. Ac. sc.*, 26 janv. 1869.
- BIGEARD et GUILLEMIN. — Flore des champignons supérieurs de France.
- BLOCH (R.). — Prophylaxie des champignons vénéneux. Thèse Lyon, 1923-1924.
- BLONUT (F. A.). — A personal experience with a mushroom poisoning. *Med. Record*, New-York, 23 nov. 1901.
- BÖHM (R.). — Ueber die Vorkommen und Wirkungen der choline und die Wirkungen des Keunstlichen muscorine. *Arch. für exper. pathol.*, XIX, 1885, p. 85.
- Beiträge zur Kenntniss der Hutzpilze in Chemischer und toxicologischer Hursicht. *Arch. für exper. pharm. und toxicol.*, févr. 1885.
- BÖHM et KULZ (E.). — Ueber die Giftigen Bestandteile der essbaren Lorchel (*Helvella esculentas*). *Arch. für exper. pathol. pharm. und toxicol.*, 1885, XIX, p. 403.
- BOUCHER (R.). — Notes sur les empoisonnements. *Bull. Soc. mycol. France*, XIV, p. 59, 1897.
- BOUDIER (C.). — Des champignons au point de vue de leurs caractères usuels, chimiques et toxicologiques. Paris, Baillièrre et fils, 1865.
- BOUÉ (M.). — Empoisonnement par *A. junquillea*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1906, XXI, p. 227.

- BOURQUELOT (E.). — Sur un empoisonnement par la fausse oronge survenu à Bois-le-Roi (Seine-et-Marne). *Bull. Soc. mycol. France*, XII, 1896.
- Sur un nouvel empoisonnement par *Amanita phalloides*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1896, p. 107.
- Présence du KCl dans quelques espèces de champignons. *Bull. Soc. mycol. France*, 1894, X, p. 88.
- BOUQUET (H.). — Encore les champignons. *Monde médical*, n° 684, 13 mars, 1^{er} avril 1926.
- BOSTRÖM. — Ueber die intoxication durch die essbare Lorchel, 1882. *Deutsche Archiv. für Klin. Med.*, XXXII, p. 209.
- BEREDEK (L.) et NAGY (M.). — Treatment in cases of mushroom poisoning. *Gyogyaszat*, 69, 146-149, 23 févr. 1930.
- BLONDEL (R.). — Comment traiter l'empoisonnement par les champignons. *Brux. méd.*, n° 10, MDCCXXXII-MDCCXXXVII, 12 oct. 1930.
- BRAUN. — Rotlaufähnlicher Befund bei solanin und Pilz vergiftung. *Berl.-tierärztl. Wochenschr.*, 43, 790, 25 nov. 1927.
- BRUNTON. — L'atropine antidote de la muscarine. *Brit. med. Journ.*, nov. 1874.
- BURET (F.). — Le champignon poison ou aliment. *Eléments de mycologie*, 26 déc. 1926, p. 1660.
- BUTIGNOT (Fd.). — Empoisonnement d'une famille par *Entoloma lividum*. *Bull. Soc. mycol. France*, XXII, 1906, p. 279.
- Nouveau cas. *Ibid.*, 1909, XXV, p. 250.
- Gastro-entérite aiguë produite par le *clitocybe geotroa*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1910, XXVI, p. 266.
- BUZZO (A.) et BENAVENTE (O. L.). — Sobre un caso de intoxication por hongos; síndrome faloideo. *Revista de especialid.*, 5, 1157-1167, sept. 1930.
- CADET DE GASSICOURT. — Désintoxication des champignons vénéneux. In *Moniteur des hôpitaux*, Paris, p. 185.
- CARRION (H.). — Les empoisonnements par les champignons. *Rev. prat. de biol.*, XVII, 1924, p. 266.
- CEPPI. — Contre les intoxications par les champignons. *Schwiz. med. Wochenschr.*, 59, 1188, 23 nov. 1929.

- CHARBONNEL. — Les champignons. Leurs rapports avec l'hygiène et la médecine légale. Thèse Paris, 1851.
- CHAUVET (St.). — Les empoisonnements par les champignons. *Gazette des hôpitaux*, 21 sept. 1912.
- CHAUVIN. — A propos des récents empoisonnements par les champignons. *Bull. Soc. mycol. France*, XXXVI, fasc. 4, 1920.
- Gastro-entérite par *Clitocybe nebularis*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1921.
- *Amanita citrina* (Schœff) : *Mappa* (Fr.) et sa variété *alba* ne paraissent pas vénéneuses. *Bull. Soc. mycol. France*, 1922, fasc. 4.
- Sur la toxicité de l'*Amanite vireuse*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1922, fasc. 4.
- Sur la toxicité d'*A. citrina* et de *Volvaria gloiocephala*, DC. *Bull. Soc. mycol. France*, 1924, fasc. 1.
- Toxicité d'*Amanite verna*. *Ibid.*, 1925, fasc. 1.
- L'*Amanita porphyria* est-elle toxique? *Ibid.*, 1925, fasc. 4.
- CHABAUD. — Les champignons vénéneux. Thèse Paris, 1813.
- CLARK et SMITH. — Toxicological studies on the mushrooms. *Clit. illudens* and *Inocybe infida*. *Mycologia*, V, 1913.
- CLARK et KANTOR. — Toxicological experiments with some of the higher fungi. *Mycologia*, III, 1911.
- CLAUDE. — Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines. Thèse de Paris, 1911.
- CORDIER (Ch.). — Essai sur la toxicité de quelques champignons avant et après leur dessiccation. Thèse Paris, 1899.
- Guide de l'amateur de champignons ou Précis de l'histoire des champignons alimentaires vénéneux et employés dans les arts, qui croissent sur le sol de France. Paris, 1826.
- CORDIER (Dr) et AYMONTIN (V.). — Cas d'empoisonnement par un champignon comestible consommé cru (*A. Vaginato*). *Bull. Soc. mycol. France*, 1926, fasc. 3-4, p. 245.
- COURTET (A.). — Notes sur divers cas d'empoisonnement par les champignons à Pontarlier. *Bull. Soc. mycol. France*, 1908, XXIV, p. 132, et XXX, fasc. 3, 1914.

- CRIÉ (L.). — Expériences sur l'empoisonnement par *A. pantherina*.
Emploi de l'atropine comme contrepoison. *C. R. Ac. sc.*,
11 août 1894.
- DOLBANNE (P.). — Contribution à l'étude des empoisonnements par
les Amanites. Thèse de Paris, 1912.
- DEARNESS. — The personal factori mushroom poisoning. *Mycologia*, III, n° 2, 1914.
- DEKEYSER. — Les champignons vénéneux. *Bruxelles médical*, 18 déc.
1927, p. 197.
- DELOBEL. — De l'empoisonnement par les champignons. *Presse
médicale*, 1899, VII, p. 78.
- DEMANGE. — Empoisonnement mortel par des hygrophores. *Bull.
Soc. mycol. France*, 1906, XXII, p. 229.
— Observations sur la comestibilité des champignons réputés
vénéneux. *Soc. Linnéenne de Lyon*, p. 24 et 919.
- DEMAÏ (Ch.). — Empoisonnement par les morilles. *Bull. Soc. mycol.
France*, annexe LIII, XXII, 1906.
- DE LA ROCHEFORDIÈRE. — Le poison des champignons. *Concours
médical*, 15 janv. 1928, p. 150.
- DESCHAMP. — Empoisonnement par les champignons. *Bruxelles
médical*, 10 juill. 1927.
- D'HALLUIN. — Sur la toxicité des champignons. *L'Art médical*,
n° 95, 15 mai 1930.
- DUFILHO (E.). — Les champignons. Leur toxicologie. *Journal de
médecine de Bordeaux*, 108, 511, 515, 10 janv. 1931.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Etude physiologique d'un extrait d'Ama-
nite phalloïde. Thèse Paris (doctorat ès sciences), 1929.
— Etude physiologique d'un extrait glycéринé et Essai théra-
peutique d'un sérum antiphallinique. *Bull. Soc. mycol. de
la Seine maritime*, 1931, p. 31.
— Les poisons des Amanites mortelles, 15 nov. 1933.
- DUPETIT (G.). — Sur le principe toxique des champignons comes-
tibles. *C. R. Ac. sc.*, 1882, XCV, p. 1367.
— Sur les principes toxiques des champignons. *Mém. Soc. des
sc. phys. et nat. de Bordeaux*, 3^e série, 1889, fasc. 2.

- DURON. — Contribution à l'étude des formes cliniques et du traitement de l'empoisonnement par les champignons du genre *A. phalloides*. Thèse de Lyon, 1913-1914.
- ERRERA. — Le glycogène chez les Basidiomycètes. Bruxelles, 1885.
- FAGAULT. — Recherches cliniques et expérimentales sur l'empoisonnement par les champignons. Thèse de Paris, 1903.
- FAHRIG. — Ueber die Vergiftung durch pilze aus der gattung *Inocybe* Risspilze und Foserköffe. *Archiv. für exper. Pathol. und Pharmak.*, 1920, LXXXVIII, p. 227-246.
- FAVRE (L.). — Note sur les champignons. *Bull. Soc. mycol. et sc. natur. de Neuchâtel*, 1884-1886, XV, p. 53.
- FABRE. — Traitement pour désintoxiquer les champignons mortels. *Siècle médical*, 15 sept. 1933.
- FERRY (R.). — De l'emploi de l'atropine dans les empoisonnements par *Am. muscaria* et *pantherina*. *Rev. mycol.*, XIV, 1892, p. 155.
- Un cas d'empoisonnement par *heleboma mesophaeum*. *Ibid.*, XVIII, p. 143, 1901.
- FEUILLAUBOIS. — Lettre sur la comestibilité de quelques champignons. *Ibid.*, VI, 1884, p. 97.
- FIERTZ (Otto). — Kasuistischer Beitrag zur frage der giftigkeit der fliegen pilzes. *Schweiz med. Wochenschrift*, 31 janv. 1924, LVI, p. 133.
- FORD (W. W.). — A clinical study of mushroom intoxication, from the *John Hopkins Hospital bulletin*, avril 1907, XVIII, p. 123.
- FORD (W.). — A consideration of the poisons of *Amanita phalloides*. *Brit. Med. Journ.*, 1^{er} déc. 1906, p. 1541.
- FORD and PROUTY. — Note on the *Amanita* toxin. In *The Journal of pharm. and exper. therapeut.*, 14 oct. 1901.
- FORQUIGNON (L.). — Sur le rôle des ptomaines et des leucomaines dans les empoisonnements causés par les champignons. *Bull. Soc. mycol. France*, 1886, p. 125.
- FORSTER. — Seize cas d'empoisonnements par *A. phalloides*. Sept décès. *Boston Med. and Chir. Journ.*, 1890, CXXIII, p. 269.

- FRANCHESSIN (DE). — Consommation sans inconvénient de la fausse orange. *S. S. M.*, XL, 1924.
- FRIESE (W.). — Ueber die Mineralbestandteile von Pilzen. *Zeitschr. für Untersuch. d. Lebensmitt.*, 57, 604-613, juin 1929.
- FRIOT (A.). — Empoisonnement par les champignons. *Mém. de la Soc. méd. de Nancy*, 24 déc. 1884, p. 58.
- FÜHNER (H.). — Ueber das Schicksal der synthetischen Muscarins in tierkörper. *Arch. für exper. pathol. und pharm. schniiedeberg Festschrift*, 1908, p. 208.
- GAUTHIER (Am.). — Thèse Alger, 1920.
- GILLOT (V.). — Etude médicale sur l'empoisonnement par les champignons. Thèse Lyon, 1900.
- GILLOT (V. et X.). — Empoisonnement par *Hypoloma fasciculare*. *Revue mycol.*, 1899.
- Empoisonnement par Amanite phalloïde. Utilité des tableaux scolaires. *Bull. Soc. mycol. France*, 1905, XX, p. 58.
- Notes toximycologiques. *Bull. Soc. mycol. France*, 1906, XXII, p. 166.
- GRAND. — Sur les empoisonnements par les champignons. *Revue pathol. comparée et d'hygiène ban.*, n° 383, nov. 1929.
- GRAND (C.). — Sur les empoisonnements par les champignons. *Journ. de méd. de Paris*, 50, 357, 24 avril 1930.
- GUEGEN (F.). — Toxicologie des champignons. *Revue scientifique*, II, 1908, p. 36.
- Avertissements contre les empoisonnements par les champignons. *Bull. Soc. mycol. France*, 1912, XXVIII, p. 60.
- Quelques particularités cliniques et médico-légales de l'intoxication phallinienne. *C. R. Soc. biol.*, 1912, LXXII, p. 159.
- GUIART (G.). — Comment on évite l'empoisonnement par les champignons. *Paris médical*, 6 mars 1912, p. 388.
- GUYOT. — Empoisonnement par les champignons. *Gaz. hebd. Soc. méd. de Bordeaux*, 20 oct. 1927, n° 40.
- GUYOT (R.). — Traitement de l'empoisonnement par les champignons. *Journ. de méd. de Paris*, n° 45, 7 nov. 1929, p. 941.

- HAFFRINGUE. — Recherches expérimentales sur les principes toxiques contenus dans les champignons. Thèse Paris, 1904.
- HORLAY (V.). — Empoisonnement par *A. phalloïde* à Flize (Ardenes). *Bull. Soc. mycol. France*, 1905, XXI, p. 271.
- HARMSSEN. — Zur toxicologie des Fliegenschwammes. *Archiv. für exper. pathol. und Pharm.*, 1903, L, p. 371.
- HAUER (A. R.). — Ueber Pilzvergiftungen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 39, 1281-1282, 28 oct. 1926.
- HARNACK et SCHMIEDESERY. — Ueber Darstellung des Muscarine.
— Sur la synthèse de la Muscarine. *C. Bl. für die Med. Wissensch.*, 1876, p. 398.
- HEGI. — Ueber Pilzvergiftungen. *Deutsche Archiv. für Klin. Med.*, 1829, LXV, p. 385.
- HENRY. — Etude physiologique d'un extrait d'*Inocybe Dortonilardi* (Bres) sur le cobaye. Le syndrome muscarinien. *Bull. Soc. hist. nat. Doubs*, année 1930, n° 39, p. 58. Thèse Lyon, 1931.
- HERMBSTAEDT. — Chimie des champignons. *Bull. ann. de chimie*, Bd 9, p. 341.
- HETIER. — Empoisonnement par *Entoloma lividum*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1902, XVIII, p. 33 et 127.
- HINRICHS (A.). — Zur Klinik der Lorchelvergiftung. *Deuts. Med. Wochenschr.*, 57, 444-445, 13 mars 1931.
- HUBERT (J.). — Traitement de l'intoxication par les champignons par les injections d'O₂. *Journ. de méd. de Bordeaux*, LI, 1924, p. 47.
- HUGONNENQ. — Traité des poisons, 1891.
- HY (Abbé). — Note sur *Amanite junquillea* (Q.). *Bull. Soc. mycol. France*, XXV, 1909.
- HYMAN (A. S.). — Heart in mushroom poisoning. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 42, 8-19, janv. 1928.
- ILVAINE (Mac). — Amanitine and its antidote. *Boston Med. Journ.*, déc. 1885.
- JOSSERAND (M.). — Note sur l'empoisonnement grave causé par *Lepiota Helveola* (avec planche). *Bull. Soc. mycol. France*, 1931, XLVII, fasc. 1, p. 52.

- A propos d'un empoisonnement mortel causé par *Lepiota Helveola*, avec résumé des différents types d'empoisonnements fongiques d'après les travaux modernes. Soc. méd. des hôp. de Lyon, avril 1931.
- Sur l'immunité du lapin vis-à-vis de l'Amanite phalloïde crue. *Bull. Soc. mycol. France*, 1933.
- KOBERT (R.). — La phalline. *Revue mycol.*, XIX, oct. 1897, p. 121.
- KONRAD. — Observations sur le *tricholoma tigrinum*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1919.
- Notes critiques sur quelques champignons du Jura. *Bull. trim. Soc. mycol. France*, 1927.
- KRAUSS. — Ein Fall von Pilzileus. *Zentr. für Chir.*, 56, 2904-2905, 16 nov. 1929.
- KRUKENBERG (H.) (Elberfeld). — Ueber Pilzileus. *Zentr. für Chir.*, 57, 387, 15 févr. 1930.
- LANDOUZY (L.). — Traitement de l'empoisonnement par les champignons. *Presse médicale*, janv. 1898.
- LIMOUSIN (H.) et PETIT (Germain). — L'estomac de lapin dans les intoxications par l'Amanite phalloïde. *Rép. méd. prat.*, n° 77, juill. 1932, p. 2693.
- LIMOUSIN (H.). — Essai thérapeutique au cours des intoxications par A. phalloïde. *Bull. Ac. méd. Paris*, 107, 698-701, 24 mai 1932.
- Contribution à l'étude médicale des toxines de l'Amanite phalloïde. LXIV^e Congrès des sociétés savantes (Clérmont-Ferrand), 1931. *Bull. Soc. sav. France*, p. 370.
- Essai de traitement de l'intoxication par l'Amanite phalloïde. *Presse médicale*, 9 nov. 1932.
- *Siècle médical*, 1^{er} août 1933.
- LE DANTEC. — Recherches expérimentales sur l'empoisonnement par *Amanita muscaria*. *Revue scientifique*, numéro du 30 avril 1898; *Arch. de méd. navale*, XIX, avril 1898, p. 24.
- LE GRAUD DU SAULLE. — Empoisonnement par les champignons. *Traité de médecine légale et de toxicologie*, p. 1201, 1886.

- LE ROY. — Intoxication fongique : ses causes, ses effets, son traitement. Thèse Paris, 1913.
- LETELLIER (J.-B.). — Thèse Paris, 1827.
- LETELLIER et SPÉNEUX. — Expériences nouvelles sur les champignons vénéneux. Leurs poisons ; leurs contrepoisons. Union pharmaceutique, Paris, 1866.
- Recherches sur les principes toxiques des champignons. *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, 1867, XXVII.
- LEWIN (L.). — Traité de toxicologie traduit et annoté par Pouchet. Paris, 1903.
- LOP. — Empoisonnements par les champignons. Soc. de méd. lég. de France, séance 9 déc. 1929.
- MAGNIN (L.). — Sur un cas remarquable d'empoisonnement par les champignons. *Ibid.*, 1912, XXVIII.
- MAINGUY. — Les champignons. Thèse Paris, 1870.
- MAIRE (René). — Thèse de médecine, Alger, 1916.
- MALVESIN-FABRE (G.). — « Le champignon qui tue. » A propos de l'empoisonnement de Saint-Antoine. *Actes de la Société Linnéenne*, Bordeaux, t. LXXIX, 1927, et t. LXXX, p. 118; LV, p. 74.
- MARTIN-SANS (Dr E.). — Les empoisonnements par les champignons en août et septembre 1924. *Bull. Soc. mycol. France*, XL, fasc. 4.
- Les empoisonnements fongiques dans le Sud-Ouest en 1926. *Bull. Soc. mycol. France*, XLIII, fasc. 1, 1926.
- Les empoisonnements par les champignons en 1928-1929. *Bull. Soc. mycol. France*, XLVI, fasc. 1.
- MARTIN (Claude). — Les champignons secs sur le marché de Paris. *Bull. Soc. mycol. France*, 1921, t. XXXVII, fasc. 4, p. 148.
- MARTIN (Paul). — Contribution à l'étude de la précipitation et de l'agglutination sérique des champignons. *Bull. des sc. pharm.*, juill. 1930, p. 416.
- MAUBLANC. — Les champignons de France. Lechevollier, édit., Paris, 1927.

- MÉNIER (M.). — Empoisonnement par l'Amanite phalloïde à Noirmoutier (Vendée). *Bull. Soc. mycol. France*, 1908, XXIV.
- MÉNIER et MONNIER. — Empoisonnements par les champignons. *Revue mycol.*, XXIV, et *Bull. Soc. mycol. France*, XVIII, p. III.
- Empoisonnement par L. Helveola (Bres.). *Bull. Soc. mycol. France*, 1899, XV, fasc. 4, p. 313.
- MOREUX. — Etude médicale sur l'empoisonnement par les champignons. *Bull. Soc. bot. des Deux-Sèvres*, 1901.
- MURRILL. — Poisonous mushrooms. *Mycologia*, I, 1909.
- MURPHY (F. J.). — 2 cases of mushroom poisoning. *Brit. Med. Journ.*, 1924, II, p. 465.
- OFFNER (J.). Les spores des champignons au point de vue médico-légal. Thèse Lyon, 1904.
- OLMER. — Empoisonnements par les champignons secs. *Gazette des hôpitaux*, n° 74, 14 sept. 1927.
- ORFILA. — *Toxicologie générale*, 5^e éd., Paris, 1852, II, p. 671.
- PIERRA (H.). — Nouveau cas de rubéfaction de la face survenu à la suite d'ingestion de *Coprinus atramentarius*. *Bull. Soc. mycol. France*, XXXIV, 1918, fasc. 1-2.
- PIC (A.). — Soc. méd. de Lyon, 1911.
- PIC et DELORE. — L'abcès de fixation en clinique. *Journ. de méd. de Lyon*, 1931.
- PIC et IMBERT. — *Ibid.*, 1911.
- PIC et MARTIN (G.). — Soc. méd. des hôp. de Lyon, 15 juin 1913.
- PERRIN et ROUYER (V.). — Intoxication par les champignons. *Rev. médicale de l'Est*, 15 févr. 1927, p. 165; Soc. méd. de Nancy, séance 9 nov. 1927.
- PICK (L.). — Augen und Schleim hauterkrankungen durch Morehel ausdüngstungen. *Gewerbliche Masserkrornkung. Zeitschr. für Augenh.*, 61, 325-332, avril 1927; *Deutsche Med. Wochenschr.*, 53, 1563, 9 sept. 1927.
- POUCHET. — Toxicité comparée de certains champignons pour l'homme et les animaux. *Bull. des sc. pharm.*, n° 5, 1929, p. 309.

- Les champignons envisagés du point de vue toxicologique. *Bull. Soc. Linnéenne*, Lyon, 1925, p. 83.
- Sur la toxicité relative de quelques champignons. *Ann. Soc. Linnéenne de Lyon*, p. 69, années 1926-1927, nouv. série, LXXIV.
- De l'influence des conditions météorologiques sur les caractères des champignons. *Ann. Soc. Linnéenne de Lyon*, 1928.
- PRICE (H. W.). — Mushroom poisoning due to hebeloma crustulini-forme; report of 4 cases. *Ann. Journ. Dis. child.*, 34, 441-442, sept. 1927.
- QUÉLET (L.). — Aperçu des qualités utiles et nuisibles des champignons. In *Mém. de la Soc. des sc. phys. et nat. de Bordeaux*, 1884.
- RADAIS et SARTORY. — Toxicité comparée de quelques champignons vénéneux parmi les Amanites et les Volvaires. *C. R. Ac. sc.*, 8 juill. 1912, CLV.
- RAMOND (Dr L.). — *Conférences de clinique médicale pratique*, 4^e série, p. 1445.
- ROCH (M.). — Le pronostic des empoisonnements par les champignons. *Le Bulletin médical*, 5 nov. 1913.
- Les empoisonnements par les champignons à l'Hôpital de Genève en automne 1920.
- Empoisonnements par champignons secs. *Revue méd. de la Suisse romande*, 47, 799-802, 25 sept. 1927.
- SABALITSCHKA (T.). — Gift wirkung bei essbaren Pilzen. *Arb. a. d. pharm. Inst. d. Univ. Berlin*, 13, 510, 1927.
- SARTORY (A.). — Les poisons des champignons. *Bull. de l'Assoc. des anciens élèves de l'Ecole sup. de pharm. de Nancy*, 1913.
- Les champignons vénéneux. Thèse d'agrégation, 1914.
- SARTORY et MAIRE. — Les champignons vénéneux. Paris, 1924, in-8°.
- SCHLEINGER et FORD. — On the chemical properties of Amanita toxin. In *The Journ. of. biol. chem.*, sept. 1907.
- SCHMIEDEBERG et HARNACK. — Synthèse de la muscarine. *Chem. Central Bl.*, 1877, VII.

- SCHLOSSBERGER. — Traitement sérique de l'intoxication par les champignons. *Klin. Wochenschr.*, t. X, n° 29, 18 juill. 1931, p. 1346.
- STAHR (H). — Ueber tödliche Lorchel vergiftungen. *Deuts. Med. Wochenschr.*, 56, 1993-1995, 21 nov. 1931.
- STERINBRICK. — L'hypoglycémie dans l'intoxication par les champignons. *Klin. Wochenschr.*, juin 1924, p. 1029.
- VOGT. — Kritische Beitrage zur cholinforschung. *Inaug. Dissert. Rostock Univers*, 1909.

